

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

*Behandlung von Patientinnen und Patienten mit
zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine
Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und
F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	14
Abkürzungsverzeichnis.....	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	71
4.2.1 Fragestellung.....	71
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	76
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	82
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	82
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	82
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	84
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	85
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	86
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	87
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	89
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	89
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	89
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	112
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	113
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	113
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	118
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	120
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	120
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	122
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	124
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	125
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	126
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	144
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	144
4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – RCT.....	146
4.3.1.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – RCT.....	153

4.3.1.3.3	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT	158
4.3.1.3.4	Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT	161
4.3.1.3.5	Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT	168
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT.....	179
4.3.1.3.7	Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT	207
4.3.1.3.8	Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT	209
4.3.1.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT	213
4.3.1.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – RCT	217
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – RCT.....	221
4.3.1.3.11.1	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – RCT.....	229
4.3.1.3.11.2	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – RCT	231
4.3.1.3.11.3	Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT	232
4.3.1.3.11.4	Subgruppenanalysen: Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT	235
4.3.1.3.11.5	Subgruppenanalysen: Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT	235
4.3.1.3.11.6	Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT	237
4.3.1.3.11.7	Subgruppenanalysen: Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT ..	244
4.3.1.3.11.8	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT.....	244
4.3.1.3.11.9	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT	244
4.3.1.3.11.10	Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – RCT.....	244
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	245
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	245
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	245
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	245
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	246
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	246
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	246
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	249
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	249

4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	249
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	250
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	250
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	251
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	252
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	252
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	255
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	257
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen	257
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	258
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	260
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	261
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene.....	289
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	290
4.3.2.3.3.1	Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.3.2	Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und der Ernährungszustand – weitere Untersuchungen	303
4.3.2.3.3.3	Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen	314
4.3.2.3.3.4	Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen	320
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Hospitalisierung – weitere Untersuchungen.....	329
4.3.2.3.3.6	Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen..	332
4.3.2.3.3.7	Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	334
4.3.2.3.3.8	Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen.....	337
4.3.2.3.3.9	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen	341
4.3.2.3.3.10	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse– weitere Untersuchungen	343
4.3.2.3.3.11	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	345
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	367
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	368

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	368
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	371
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	408
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	408
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	408
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	409
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	409
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	409
4.6	Referenzliste.....	411
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		425
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		433
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		436
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		437
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und weitere Untersuchungen		491
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		545
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		576

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Studien oder in vitro-Daten abgedeckten Mutationen	24
Tabelle 4-2: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung bzw. den Evidenztransfer herangezogenen Studien.....	32
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT	33
Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX21-445-124	38
Tabelle 4-5: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016.....	56
Tabelle 4-6: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX20-CFD-007.....	57
Tabelle 4-7: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024)	57
Tabelle 4-8: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024)	58
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)	80
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-19: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	133
Tabelle 4-20: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	134

Tabelle 4-21: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	135
Tabelle 4-22: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set).....	138
Tabelle 4-23: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	139
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – RCT	150
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	152
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – RCT.....	153
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	156
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT.....	158
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124).....	160
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT.....	161
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: pulmonale Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	163
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	165
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragbogens – RCT.....	169

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragbogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-41: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik anhand des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124).....	171
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	172
Tabelle 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT.....	180
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-45: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	182
Tabelle 4-46: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	185
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT	208
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124)	209
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT.....	210
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124)	212
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT.....	213
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124)	215

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – RCT	217
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124).....	219
Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	223
Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für VX21-445-124	224
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	230
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	231
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	233
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	235
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	238
Tabelle 4-66: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	245
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	246
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	247
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	247
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	247
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	248
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	250
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	250
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	251

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	251
Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren).....	255
Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren).....	257
Tabelle 4-79: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)	258
Tabelle 4-80: Studienpool – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen (VX21-445-125) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS)	267
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen (VX22-CFD-016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen (VX20-CFD-007) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen (HEOR-23-445-014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen (Burgel et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen IVA/TEZ/ELX Gesamt (Cromwell et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-89: Charakterisierung der Studienpopulationen Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Cromwell et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-90: Behandlungsdauer (Studie VX22-CFD-016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	277
Tabelle 4-91: Behandlungsdauer (Studie VX20-CFD-007) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-92: Behandlungsdauer (Studie HEOR-23-445-014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278

Tabelle 4-93: Behandlungsdauer (Burgel et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX21-445-125.....	290
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen	293
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125).....	295
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016).....	296
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)	297
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)).....	298
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) (Verbesserung um mindestens 5 bzw. 10 Prozentpunkte) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)).....	300
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024)).....	302
Tabelle 4-104: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen.....	303
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)	306
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016).....	308
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014).....	309
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))	311
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024))	312
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen.....	314
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)	315

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))	316
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration (kategoriale Auswertung) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)).....	319
Tabelle 4-114: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen.....	320
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und kumulatives Analyse-Set (Behandlungsphase mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])); Verlängerungsstudie VX21-445-125).....	323
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016).....	324
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014).....	326
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024))	328
Tabelle 4-119: Operationalisierung von Morbidität: Hospitalisierung – weitere Untersuchungen.....	329
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Morbidität: Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen (Studie VX20-CFD-007, IVA/TEZ/ELX-Kohorte).....	330
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragbogens – weitere Untersuchungen	332
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)	333
Tabelle G4-123: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	334
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis zu Behandlungswoche 24 bzw. Woche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)	336
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie VX20-CFD-007).....	336
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014).....	337
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024))	337
Tabelle 4-128: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen.....	338
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)	339

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)).....	340
Tabelle 4-131: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach PT – weitere Untersuchungen	341
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445- 125).....	342
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445- 125).....	343
Tabelle 4-134: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse– weitere Untersuchungen....	343
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)	345
Tabelle 4-136 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen .	346
Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016)	348
Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach individueller Mutation (für Mutationen, bei denen die Anzahl an vertretenen Patientinnen und Patienten mindestens fünf betrug) – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016).....	350
Tabelle 4-139: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014).....	354
Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)	355
Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))	356
Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)).....	359
Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016).....	361
Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))	362
Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014).....	365

Tabelle 4-146: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	367
Tabelle 4-147: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung bzw. den Evidenztransfer herangezogenen Studien.....	369
Tabelle 4-148: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX21-445-124	373
Tabelle 4-149: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016	391
Tabelle 4-150: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX20-CFD-007	392
Tabelle 4-151: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024)	392
Tabelle 4-152: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024)	393
Tabelle 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	408
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX21-445-124.....	492
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX21-445-125 – weitere Untersuchungen.....	503
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX22-CFD-016.....	513
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-CFD-007	520
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HEOR-23-445-014	529
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Burgel et al. (2024).....	534
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cromwell et al. (2024)..	540
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX21-445-124.....	546
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX21-445-125.....	551
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX22-CFD-016.....	554
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-CFD-007.....	557
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HEOR-23-445-014	560
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Burgel et al. (2024).....	563
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cromwell et al. (2024).....	566

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Analyse der pulmonalen Exazerbationen in der retrospektiven Beobachtungsstudie VX22-CFD-016	109
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	166
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	167
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	168
Abbildung 4-6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	174
Abbildung 4-7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	175
Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	176
Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	177
Abbildung 4-10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	178
Abbildung 4-11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	179
Abbildung 4-12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	191
Abbildung 4-13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	192
Abbildung 4-14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	193

Abbildung 4-15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	194
Abbildung 4-16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	195
Abbildung 4-17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	196
Abbildung 4-18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	197
Abbildung 4-19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	198
Abbildung 4-20: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	199
Abbildung 4-21: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	200
Abbildung 4-22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	201
Abbildung 4-23: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	202
Abbildung 4-24: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	203
Abbildung 4-25: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	204
Abbildung 4-26: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	205
Abbildung 4-27: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	206
Abbildung 4-28: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)	207

Abbildung 4-29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)	256
Abbildung 4-30: Schematischer Ablauf der Studie VX22-CFD-016	281
Abbildung 4-31: Schematischer Ablauf der Studie VX20-CFD-007	282
Abbildung 4-32: Schematischer Ablauf der Studie HEOR-23-445-014.....	283
Abbildung 4-33: Verlauf der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125).....	296
Abbildung 4-34: Vergleich der Lungenfunktion (FEV ₁ %) vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024)).	300
Abbildung 4-35: Modellbasierte Schätzung inkl. Konfidenzintervall des Effekts der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX auf die Lungenfunktion (FEV ₁ %) (Studie Cromwell et al. (2024))	303
Abbildung 4-36: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)	307
Abbildung 4-37: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)	307
Abbildung 4-38: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125).....	316
Abbildung 4-39: Vergleich der Schweißchlorid-Konzentration vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024)).	318
Abbildung 4-40: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)	334
Abbildung 4-41: Vergleich der Lungenfunktion (FEV ₁ %) vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX getrennt nach Alter (Studie Burgel et al. (2024))	358
Abbildung 4-42: Vergleich der Schweißchlorid-Konzentration vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX getrennt nach Alter (Studie Burgel et al. (2024))	364
Abbildung 4-43: Flow-Chart der Studie VX21-445-124 – RCT	502
Abbildung 4-44: Flow-Chart der Studie VX21-445-125 – weitere Untersuchungen	512
Abbildung 4-45: Flow-Chart der Studie VX22-CFD-016 – weitere Untersuchungen	519
Abbildung 4-46: Flow-Chart der Studie VX20-CFD-007 – weitere Untersuchungen	528
Abbildung 4-47: Flow-Chart der Studie HEOR-23-445-014 – weitere Untersuchungen.....	533
Abbildung 4-48: Flow-Chart von Burgel et al. (2024) – weitere Untersuchungen.....	539
Abbildung 4-49: Flow-Chart von Cromwell et al. (2024) – weitere Untersuchungen	544

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
ATS	American Thoracic Society
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFFPR	Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFRD	Cystic Fibrosis-Related Diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFTRm	CFTR-Modulator
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate Use-Programm
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FC	Fäkales Calprotectin
FDA	Food and Drug Administration
FE-1	Fäkale Elastase 1
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
FRT	Fischer Rat Thyroid (Zellen)
GEE	Generalisierte Schätzgleichung (Generalized Estimating Equation)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLI	Global Lung Function Initiative
GLM	Generalisiertes Lineares Modell
HCV	Hepatitis-C-Virus
hF508del	Homozygote F508del (-Mutation)
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQR	Interquartilbereich (interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Immunreaktives Trypsin
ITT	Intention to treat
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
i. v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LS	Least Squares
LUM	Lumacaftor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	Bedeutung
MF	Minimalfunktion (Minimal Function)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NBD	Nukleotid-Bindedomänen
OLE	Open-label Extension
OR	Odds Ratio
PA	Pseudomonas aeruginosa
PD	Pharmakodynamik
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PEP	Positive Expiratory Pressure
PE _x	Pulmonale Exazerbation
PK	Pharmakokinetik
PLA	Placebo
PT	Preferred Terms nach MedDRA
qd	Täglich (Quaque Die)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RF	Restfunktion (Residual Function)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
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

Abkürzung	Bedeutung
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TE-Periode	Treatment Emergent Period
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
UK CFR	UK Cystic Fibrosis Registry
ULN	Upper Limit of Normal
US	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	World Health Organization
ZN	Zusatznutzen
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/Elexacaftor¹) wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor (im Folgenden: (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])) zur Behandlung der zystischen Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen (1). 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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für das Anwendungsgebiet (AWG) A: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) abgeleitet.

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

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.

Patientenpopulation

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

Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Entsprechend der im Beratungsgespräch am 25.04.2024 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT werden die beiden folgenden Anwendungsgebiete unterschieden (2):

- Anwendungsgebiet A: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Modul 4 A)
- Anwendungsgebiet B: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Modul 4 B)

Damit sind insgesamt mindestens 506 Mutationen exklusive der F508del-Mutation umfasst. Das hier zu bewertende AWG A umfasst insgesamt mindestens 496 Nicht-Klasse-I-Mutationen exklusive der F508del-Mutation. Nachfolgende Tabelle 4-1 bietet eine Übersicht über die im vorliegenden AWG A eingeschlossenen Mutationen sowie die jeweils dargestellte Evidenz.

Tabelle 4-1: Übersicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Studien oder in vitro-Daten abgedeckten Mutationen

RCT	Einarmig	RWE (einarmig, nicht-interventionell)					In vitro
VX21-445-124	VX21-445-125	VX22-CFD-016	VX20-CFD-007	Cromwell et al. (2024)	Burgel et al. (2024)	HEOR-23-445-014	FRT
17 Mutationen	17 Mutationen	64 Mutationen	36 Mutationen	69 Mutationen	55 Mutationen	7 Mutationen	488 Mutationen
17 Mutationen: A455E D1152H G85E L1077P L206W M1101K P5L R1066H R117C R347H R347P S945L T338I V232D 2789+5G>A 3272-26A>G 3849+10kbC>T	17 Mutationen: A455E D1152H G85E L1077P L206W M1101K P5L R1066H R117C R347H R347P S945L T338I V232D 2789+5G>A 3272-26A>G 3849+10kbC>T	17 Mutationen: A455E D1152H G85E L1077P L206W M1101K P5L R1066H R117C R347H R347P S945L T338I V232D 2789+5G>A 3272-26A>G 3849+10kbC>T	5 Mutationen: G85E L1077P M1101K R1066H R347P	13 Mutationen: D1152H G85E L1077P L206W M1101K P5L R1066H R117C R347H R347P S945L T338I V232D	15 Mutationen: A455E D1152H G85E L206W M1101K P5L R1066H R117C R347H R347P S945L V232D 2789+5G>A 3272-26A>G 3849+10kbC>T	4 Mutationen: A455E D1152H G85E R347P	14 Mutationen: A455E D1152H G85E L1077P L206W M1101K P5L R1066H R117C R347H R347P S945L T338I V232D
		47 Mutationen: D110H D1270N D579G D614G E116K E588V E831X F1016S	26 Mutationen: D614G E116K E588V F1016S	42 Mutationen: D110H D1270N D579G D614G E116K E588V F1016S	9 Mutationen: D110H E831X	2 Mutationen: 	46 Mutationen: D110H D1270N D579G D614G E116K E588V F1016S

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

RCT	Einarmig	RWE (einarmig, nicht-interventionell)					In vitro
VX21-445-124	VX21-445-125	VX22-CFD-016	VX20-CFD-007	Cromwell et al. (2024)	Burgel et al. (2024)	HEOR-23-445-014	FRT
					A46D D1445N D985H E1104V E292K E60K F1078S G1249R G628R G970S H1054D I601F I618N K464N L1065R N1303K Q552P R1066C R334W R600S R851L R933G S13F S977F T1057R T1086I V1153E	N1303K	A46D D1445N D985H E1104V E292K E60K F1078S G1249R G628R G970S H1054D I601F I618N K464N L1065R Q552P R600S R851L R933G S13F S977F T1057R T1086I V1153E
							387 weitere Mutationen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Interventionen und Vergleichstherapie

Die zugelassene Intervention ist

- für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren die morgendliche Einnahme eines Beutels Granulat aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg) und die zusätzliche Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor (59,5 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg; 75 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg) am Abend (1).
- für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg) und die zusätzliche Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg; 150 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg) am Abend (1).
- für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) und die zusätzliche Einnahme einer Tablette Ivacaftor (150 mg) am Abend (1).

Beide Gaben sollen im Abstand von ungefähr zwölf Stunden eingenommen werden.

Als zVT für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, wird BSC herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.04.2024 festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2024-B-036) (2). 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. Bei allen Patientinnen und 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 (3). Im vorliegenden Modul 4 A wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf die zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird demzufolge die hier zu bewertende Tripel-Kombination weiterhin als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent [FEV₁%])
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands:
 - Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI)
 - Absolute Veränderung des BMI z-Score
 - Absolute Veränderung des BMI-Perzentils
 - Absolute Veränderung des Körpergewichts
 - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Pulmonale Exazerbationen:
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten intravenös (i. v.) Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
 - Ereignisrate pulmonaler Exazerbationen pro Jahr
- Hospitalisierung
- Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen:
 - Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
 - Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen
 - Körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
 - Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version]
 - Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]
 - Körperbild [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Essstörungen [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
 - Schulaktivitäten [Eltern-Version]

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle

Sicherheit/Verträglichkeit

- Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlung auftraten:
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT):
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - Häufige schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE:
 - Erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF

Datenquellen

Das Anwendungsgebiet A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) VX21-445-124. In dieser Studie sind Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren eingeschlossen, die mindestens eine von 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen. Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit diesen Mutationen sowie auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studie VX21-445-124 abgedeckt werden konnten (siehe „Zusammenfassende Studienbeschreibung“). Die registerbasierten einarmigen Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014 und Cromwell et al. (2024) sowie das französische Compassionate Use-Programm (CUP) Burgel et al. (2024) beinhalten sowohl Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die ebenfalls in der Studie VX21-445-124 vorkommen, als auch solche (insgesamt 100 Mutationen beider AWG), die nicht durch die RCT abgedeckt werden konnten. Diese werden als bestmögliche Evidenz, wie die Verlängerungsstudie VX21-445-125, unterstützend herangezogen. Die Studie VX20-CFD-007 wird dabei nur partiell betrachtet, da sie Daten aus demselben Zeitraum des US-amerikanischen Patientenregisters Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) wie die Studie VX22-CFD-016 verwendet.

Tabelle 4-2 bietet einen Überblick der für die Nutzenbewertung bzw. den Evidenztransfer herangezogenen Studien.

Tabelle 4-2: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung bzw. den Evidenztransfer herangezogenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studien- dauer	Ableitung ZN
VX21-445-124	Doppelblinde, parallele RCT, Zulassungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX, BSC	24 Wochen	Direkt ^a , Evidenztransfer ^{b, c}
VX21-445-125	Einarmige Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	Teil A 96 Wochen Teil B 96 Wochen	Unterstützend
VX22-CFD-016	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 72 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	24 Wochen	Unterstützend
VX20-CFD-007	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, mit 36 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	Mittlere Behandlungsdauer 16,84 Monate	Unterstützend ^d
HEOR-23-445-014	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (>10 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	Mittlere Behandlungsdauer 24,27 Monate	Unterstützend
Burgel et al. (2024)	Prospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (61 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	4 – 6 Wochen	Unterstützend

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studien- dauer	Ableitung ZN
Cromwell et al. (2024)	Retrospektive einarmige Beobachtungs- studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 78 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen (beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	k. A.	Unterstützend
a: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen b: Patientinnen und Patienten von 2-5 Jahren mit allen Mutationen des Anwendungsgebiets c: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit Mutationen, die nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt werden d: Die Studie VX20-CFD-007 wird nur partiell betrachtet, da sie Daten aus demselben Zeitraum des US CFFPR wie die Studie VX22-CFD-016 verwendet Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

	Einschlusskriterium	Einschluss- grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss- grund
Population	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation oder eine Gating-Mutation oder eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen oder Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 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	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss- grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss- grund
	Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 14 kg: - einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und <30 kg: - einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und ≥ 30 kg: - einmal täglich Ivacaftor 150 mg/ Tezacaftor 100 mg/ Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren: - einmal täglich Ivacaftor 150 mg/ Tezacaftor 100 mg/ Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden			
Vergleichs- therapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapien	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 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	A6

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
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 für die 2-5 Jährigen keine RCT zur Darstellung und Beurteilung des Zusatznutzens existiert, wurde zusätzlich nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads gesucht. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien Nummer E3 und E5 wurden hierfür entsprechend angepasst (siehe Tabelle 4-10).

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

Studienqualität

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse einer RCT von hoher Qualität (VX21-445-124) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie weist insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Diese Studie ermöglicht für Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation (2789+5G>A, L206W, S945L, G85E, 3272-26A>G, V232D, R347P, 3849+10kbC>T, T338I, R1066H, L1077P, P5L, R347H, D1152H, M1101K, R117C, A455E), exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT (BSC).

Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung der Evidenz aus der Studie VX21-445-124 mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen sowie auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studie VX21-445-124 abgedeckt werden konnten.

Ergänzt werden die Nachweise der Studie VX21-445-124 durch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX21-445-125, den Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014 sowie den Publikationen Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024). Diese Studien sind aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch werden die Studien ergänzend als unterstützende Evidenz

dargestellt, da sie wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im längerfristigen Verlauf und im Behandlungsalltag liefern und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Zudem wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit insgesamt 100 weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen beider AWG im Vergleich zur RCT betrachtet. Damit liefern sie die bestmögliche Evidenz zu Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die nicht im Rahmen der RCT VX21-445-124 untersucht werden konnten.

Vor dem Hintergrund der überwiegend weißen Studienpopulation, der Studiendurchführung in spezialisierten europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren sowie des mit dem Versorgungsalltag vergleichbaren Therapiemodus ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

Validität der herangezogenen Endpunkte

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

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen werden, sind patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Das Instrument, das zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (4, 5).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren beruht auf der Zulassungsstudie VX21-445-124. Mit der RCT VX21-445-124 liegt eine Studie mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit (Evidenztransfer) der Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Mutationen, die nicht durch die Studie VX21-445-124 abgedeckt sind (479 Mutationen) beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Evidenztransfer) der Studie VX21-445-124. Die Evidenzstufe wird daher ebenfalls als hoch angesehen.

Als unterstützende Evidenz werden zudem die Verlängerungsstudie VX21-445-125 sowie die retrospektiven Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014,

Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024) dargestellt. Diese Studien weisen mangels Randomisierung bzw. Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad auf (Evidenzstufe IV).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studien anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet. Eine kurze Ergebnisübersicht der Studie VX21-445-124 ist in Tabelle 4-4 dargestellt. Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX21-445-124

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ΔLS MW: 9,24 [7,22; 11,26]; p<0,0001 Hedges' g: 1,11 [0,85; 1,37]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands			
Absolute Veränderung des BMI	ΔLS MW: 0,47 [0,24; 0,69]; p<0,0001 Hedges' g: 0,50 [0,25; 0,74]; p<0,0001	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des BMI z-Score	ΔLS MW: 0,08 [-0,06; 0,22]; p=0,2451 Hedges' g: 0,29 [-0,21; 0,78]; p=0,2481	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewichts	ΔLS MW: 1,28 [0,65; 1,92]; p<0,0001 Hedges' g: 0,48 [0,24; 0,73]; p=0,0001	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Score	ΔLS MW: 0,06 [-0,06; 0,18]; p=0,3080 Hedges' g: 0,25 [-0,24; 0,75]; p=0,3104	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ΔLS MW: -0,06 [-0,13; 0,01]; p=0,0998 Hedges' g: -0,41 [-0,91; 0,09]; p=0,1031	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ΔLS MW: -28,27 [-32,08; -24,47]; p<0,0001 Hedges' g: -1,79 [-2,07; -1,51]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	-	RR: 0,34 [0,20; 0,58]; p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	RR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0016	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	RR: 0,13 [0,04; 0,45]; p=0,0013	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	-	HR: 0,29 [0,16; 0,53]; p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0013	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0012	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 19,49 [15,52; 23,46]; p<0,0001 Hedges' g: 1,17 [0,91; 1,43]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 5,83 [-5,19; 16,85]; p=0,2899 Hedges' g: 0,39 [-0,34; 1,13]; p=0,2862	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	ΔLS MW: 4,94 [-1,55; 11,42]; p=0,1352 Hedges' g: 0,19 [-0,06; 0,45]; p=0,1362	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 12,30 [-5,18; 29,78]; p=0,1621 Hedges' g: 0,52 [-0,22; 1,26]; p=0,1615	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 2,73 [-0,64; 6,09]; p=0,1118 Hedges' g: 0,19 [-0,05; 0,43]; p=0,1127	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: -0,63 [-9,48; 8,21]; p=0,8852 Hedges' g: -0,05 [-0,78; 0,68]; p=0,8836	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 12,70 [8,92; 16,47]; p<0,0001 Hedges' g: 0,80 [0,56; 1,05]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 8,14 [-1,17; 17,45]; p=0,0845 Hedges' g: 0,65 [-0,10; 1,39]; p=0,0859	-	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 13,82 [9,76; 17,87]; p<0,0001 Hedges' g: 0,86 [0,60; 1,13]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Vitalität des CFQ-R [Eltern- Version]	Δ LS MW: -0,55 [-9,44; 8,34]; p=0,9008 Hedges' g: -0,05 [-0,77; 0,68]; p=0,8993	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 3,54 [0,85; 6,24]; p=0,0102 Hedges' g: 0,31 [0,07; 0,55]; p=0,0106	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 1,97 [-6,13; 10,06]; p=0,6250 Hedges' g: 0,18 [-0,55; 0,91]; p=0,6211	-	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten- Version]	Δ LS MW: 8,31 [5,34; 11,28]; p<0,0001 Hedges' g: 0,67 [0,42; 0,91]; p<0,0001	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 6,39 [2,98; 9,80]; p=0,0003 Hedges' g: 0,48 [0,22; 0,74]; p=0,0003	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 4,84 [1,28; 8,39]; p=0,0078 Hedges' g: 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0082	-	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild des CFQ-R [Eltern- Version]	Δ LS MW: 5,40 [-6,73; 17,52]; p=0,3717 Hedges' g: 0,33 [-0,40; 1,06]; p=0,3679	-	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 3,73 [0,40; 7,06]; p=0,0283 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]; p=0,0290	-	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 1,45 [-10,13; 13,02]; p=0,8012 Hedges' g: 0,09 [-0,64; 0,82]; p=0,7986	-	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 4,86 [1,21; 8,51]; p=0,0093 Hedges' g: 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0097	-	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 13,01 [1,58; 24,44]; p=0,0269 Hedges' g: 0,84 [0,09; 1,59]; p=0,0295	-	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheits- einschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 15,01 [10,89; 19,13]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,66; 1,19]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Subjektive Gesundheits- einschätzung des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 7,06 [-4,02; 18,13]; p=0,2042 Hedges' g: 0,47 [-0,27; 1,21]; p=0,2031	-	Zusatznutzen nicht belegt
Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 1,83 [-8,95; 12,60]; p=0,7325 Hedges' g: 0,13 [-0,60; 0,85]; p=0,7289	-	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	-	RR: NA (0,49% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	-	RR: 1,02 [0,95; 1,09]; p=0,6358	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	-	RR: 2,32 [0,68; 7,90]; p=0,1774	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	-	RR: 3,48 [0,81; 15,03]; p=0,0944	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	RR: NA (2,44% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ^a			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Grippe	-	RR: 4,48 [1,06; 18,93]; p=0,0415	Zusatznutzen nicht belegt ^b
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	RR: 0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0411	Zusatznutzen nicht belegt ^b

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	RR: 11,94 [3,86; 36,98]; p<0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Ausschlag	-	RR: 22,39 [3,13; 160,13]; p=0,0020	- ^c
SOC: Augenerkrankungen	-	RR: 5,22 [1,25; 21,85]; p=0,0235	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT			
Keine Ereignisse, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT			
Keine Ereignisse, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten			

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE			
Erhöhte Transaminasewerte	-	RR: NA (3,90% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	-	RR: 9,12 [2,92; 28,45]; p=0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	RR: 0,42 [0,28; 0,63]; p<0,0001	- ^d
a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier ausschließlich SOC und PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant war. b: Das Ereignis wurde als nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkung eingestuft. Da der Effekt nicht mehr als geringfügig ist, wird kein geringerer Nutzen bzw. Zusatznutzen abgeleitet. c: Da der PT Ausschlag im Rahmen des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse "Hautausschlag" gesondert dargestellt und bewertet wird, erfolgt hier keine erneute Bewertung. d: Da das UE Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose im Rahmen der Morbidität gesondert dargestellt und bewertet wird, erfolgt hier keine erneute Bewertung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Morbidität

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Das mittels Spirometrie erhobene FEV₁ liefert wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung von FEV₁% über 24 Wochen anhand der Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse betrug in der Studie VX21-445-124 9,24 Prozentpunkte ([95%-KI: 7,22; 11,26]; p<0,0001). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g: 1,11 ([95%-KI: 0,85; 1,37]; p<0,0001)). In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt über insgesamt 72 Wochen an (8,9 Prozentpunkte [95%-KI: 7,4; 10,3]). Demnach kann mit dieser Messmethode unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine relevante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden. Der Unterschied der mittleren Veränderung von 9,24 Prozentpunkten im absoluten FEV₁% über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patientinnen und Patienten ein sehr positives Ergebnis dar. Dies ist eine unmittelbar erlebte Verbesserung der Atemnot und stellt auch eine wesentliche Weiche für eine verbesserte Prognose. Besonders Patientinnen und Patienten mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation und einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patientinnen und Patienten in dieser Studie) erfahren unbehandelt einen stetigen Lungenfunktionsverlust (6). Aufgrund der prädiktiven Wertigkeit von FEV₁ für die Mortalität ist das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%)** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patientinnen und Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Das Körpergewicht bzw. der BMI wurden vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits in früheren Bewertungen als patientenrelevant erachtet (4, 7-9). Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX21-445-124 ergab sich anhand der MMRM-Analyse eine Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI zu Woche 24 um 0,47 kg/m², die statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ([95%-KI: 0,24; 0,69]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant ist (Hedges' g: 0,50 ([95%-KI: 0,25; 0,74]; p<0,0001)). Auch in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt

dieser Effekt an (Zunahme von 1,27 kg/m² (95%-KI: 0,90; 1,64). Unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung ist eine Stabilisierung im z-Score des BMI zu beobachten: Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 betrug anhand der MMRM-Analyse 0,08 ([95%-KI: -0,06; 0,22]; p=0,2451).

Auch die absolute Veränderung des Körpergewichts zeigt einen positiven Effekt: So ergab sich bei der Differenz der mittleren absoluten Änderung des Körpergewichts zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 1,28 kg ([95%-KI: 0,65; 1,92]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g: 0,48 ([95%-KI: 0,24; 0,73]; p=0,0001)). In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt an (Zunahme von 4,0 kg [95%-KI: 3,0; 5,1]). Der z-Score des Körpergewichts zeigt eine Stabilisierung: So ergab sich bei der Differenz der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine nicht statistisch signifikante Zunahme von 0,06 ([95%-KI: -0,06; 0,18]; p=0,3080) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Die Daten zur alters- und geschlechtsstandardisierten Veränderung der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Stabilisierung des Wachstums vorlag. Die mittlere absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 betrug -0,06 ([95%-KI: -0,13; 0,01]; p=0,0998). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt zeigen die Studiendaten eine Verbesserung (BMI, Körpergewicht) bzw. Stabilisierung (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) der Wachstumsparameter unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo.

Für den **Morbiditätsendpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand** liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Anhand der Schweißchlorid-Konzentration kann die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins direkt beurteilt werden; sie stellt eine direkte Messung der Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren bei der Behandlung der Krankheitsursache dar. Die Schweißchlorid-Konzentration ist ein anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (10) und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patientinnen und -Patienten assoziiert ist (11). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für den CFTR-Modulator Ivacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchlorid-Konzentration bestätigt und ihn zur Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen (12-14). In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration ein Beleg für die

multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren gesehen (12-14). Diese Einschätzung gilt auch für die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Auch der G-BA hat die Schweißchlorid-Konzentration bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, da diese die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt (4, 5) und somit ursächlich für die beobachteten klinischen Verbesserungen ist.

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Parameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kausal ansetzt. Die starke Assoziation zwischen höherer CFTR-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen CFTR-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (15).

Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration betrug in der Studie VX21-445-124 -28,27 mmol/L ([95%-KI: -32,08; -24,47]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g : -1,79 ([95%-KI: -2,07; -1,51]; $p < 0,0001$)). In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt über insgesamt 72 Wochen an (-30,3 mmol/L [95%-KI: -33,3; -27,3]). Der durchschnittliche Messwert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag zu Baseline bei 79,51 mmol/L und reduzierte sich zu Woche 24 auf 50,43 mmol/L. Damit liegt der Wert deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L (16) und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei diesen Patientinnen und Patienten eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) spricht. Das Erreichen einer Schweißchlorid-Konzentration von < 60 mmol/L stellt bei Patientinnen und Patienten mit CF eine bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression dar, da die klinischen Effekte (z. B. die Lungenfunktion sowie die Rate der pulmonalen Exazerbationen) verbessert werden (17). Außerdem ist ein Schweißchlorid-Wert von < 60 mmol/L mit einer verringerten Mortalität assoziiert (11).

Die deutliche, signifikante, klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätsendpunkts Schweißchlorid-Konzentration** unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird als nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Pulmonale Exazerbationen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit CF eine häufige Ursache für

Lungenschäden oder den Tod (18-22). Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen (8, 23-25). Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden (26-28).

Analysiert wurde im hier vorliegenden Modul 4 A die Zahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „pulmonale Exazerbationen, die mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in jeder der drei Kategorien.

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen (d. h. unabhängig vom Schweregrad der Exazerbation) ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko betrug 0,34 und ist statistisch signifikant ([95%-KI: 0,20; 0,58]; $p < 0,0001$). Dieser Effekt konnte auch bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation beobachtet werden. Hier betrug das relative Risiko 0,14 und ist ebenfalls statistisch signifikant ([95%-KI: 0,04; 0,47]; $p = 0,0016$). Auch bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation zeigte sich eine sehr deutliche Reduktion im Vergleich zu Placebo. Das statistisch signifikante relative Risiko betrug hier 0,13 ([95%-KI: 0,04; 0,45]; $p = 0,0013$).

Ein ähnlich drastischer Effekt zeigte sich durchweg bei den jeweiligen Zeiten bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads), ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie bis zur ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation. Die jeweiligen statistisch signifikanten Hazard Ratios betrugen 0,29 ([95%-KI: 0,16; 0,53]; $p < 0,0001$) für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, 0,12 ([95%-KI: 0,03; 0,44]; $p = 0,0013$) für die Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie 0,12 ([95%-KI: 0,03; 0,44]; $p = 0,0012$) für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation. Die Verlängerungsstudie zeigt in der kumulierten Betrachtung der beiden Behandlungsarme, dass die pulmonalen Exazerbationen weiterhin selten auftraten.

Insgesamt liegt für den Endpunkt **pulmonale Exazerbationen** (Senkung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen und Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation) für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen der Symptomatik des CFQ-R zählen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie Gastrointestinale Symptome. Der CFQ-R wies in der Studie VX21-445-124 sehr hohe Rücklaufquoten von durchweg über 90% auf.

Bei den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version], Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version], Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]) ergaben sich in der Studie VX21-445-124 überwiegend positive Änderungen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 19,49 ([95%-KI: 15,52; 23,46]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 1,17 ([95%-KI: 0,91; 1,43]; $p < 0,0001$)). Auch in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt über insgesamt 72 Wochen an (17,6 Punkte [95%-KI: 14,8; 20,5]). In der Eltern-Version über 24 Wochen konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 5,83 ([95%-KI: -5,19; 16,85]; $p = 0,2899$)).

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt eine numerische Verbesserung von 4,94 Punkten ([95%-KI: -1,55; 11,42]; $p < 0,1352$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Auch in der Eltern-Version konnte eine Verbesserung erzielt werden (Δ LS MW: 12,30 ([95%-KI: -5,18; 29,78]; $p = 0,1621$)). Die Unterschiede sind jedoch bei beiden Versionen nicht statistisch signifikant.

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt eine nicht statistisch signifikante Verbesserung von 2,73 Punkten ([95%-KI: -0,64; 6,09]; $p = 0,1118$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Für die Domäne in der Eltern-Version konnte ebenfalls keine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt werden (Δ LS MW: -0,63 ([95%-KI: -9,48; 8,21]; $p = 0,8852$)).

Zusammenfassend liegt für den Morbiditätsendpunkt **Symptomatik anhand des CFQ-R-Fragebogens** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Fazit zur Morbidität

Für Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Jahren zeigte sich in der Studie VX21-445-124 unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt eine erhebliche Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%) sowie eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter. Auch konnte ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Abfall der Schweißchlorid-

Konzentration beobachtet werden. Auch das Risiko des Auftretens sowie das zeitbezogene Risiko von pulmonalen Exazerbationen war unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Zudem verbesserte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Symptomatik gemessen mittels des CFQ-R-Fragebogens für die Domäne Atmungssystem. Die Effekte hielten auch in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 über insgesamt 72 Wochen an. Für die betrachtete Studie liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen von Subgruppenanalysen vor.

Im Vergleich zur zVT wird unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, nachhaltig verbessert. Für die Kategorie Morbidität liegt daher ein **erheblicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁%), der absoluten Verbesserung (BMI, Körpergewicht) bzw. Stabilisierung (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, dem drastisch verringerten Risiko pulmonaler Exazerbationen sowie der Verbesserung in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version] zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R zählen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive Gesundheitseinschätzung sowie Schulaktivitäten. Die Domäne Rollenfunktion ist dabei nur in der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene verfügbar, die Domäne soziale Einschränkungen nur in der gepoolten Patienten-Version und die Domäne Schulaktivitäten ist nur in der Eltern-Version des Fragebogens enthalten. Insgesamt ist hervorzuheben, dass der CFQ-R in der Studie VX21-445-124 sehr hohe Rücklaufquoten von durchweg über 90% aufwies.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des CFQ-R liegen (in fünf Domänen) deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT vor: Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 12,70 ([95%-KI: 8,92; 16,47]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,80 ([95%-KI: 0,56; 1,05]; $p < 0,0001$)). In der Eltern-Version konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 8,14 ([95%-KI: -1,17; 17,45]; $p = 0,0845$)).

Auch die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität in der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 13,82 ([95%-KI: 9,76; 17,87]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,86 ([95%-KI: 0,60; 1,13]; $p < 0,0001$)). In der Eltern-Version konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (Δ LS MW: -0,55 ([95%-KI: -9,44; 8,34]; $p = 0,9008$)).

In der Domäne Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren absoluten Veränderung (Δ LS MW: 3,54 ([95%-KI: 0,85; 6,24]; $p = 0,0102$)) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die jedoch nicht klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,31 ([95%-KI: 0,07; 0,55]; $p = 0,0106$)). In der Eltern-Version zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung, die nicht statistisch signifikant (Δ LS MW: 1,97 ([95%-KI: -6,13; 10,06]; $p = 0,6250$)) ist.

In der Domäne Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R zeigt die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl eine statistisch signifikante Verbesserung von 8,31 Punkten ([95%-KI: 5,34; 11,28]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,67 ([95%-KI: 0,42; 0,91]; $p < 0,0001$)).

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung von 6,39 Punkten ([95%-KI: 2,98; 9,80]; $p = 0,0003$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,48 ([95%-KI: 0,22; 0,74]; $p = 0,0003$)).

Bei der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren absoluten Veränderung (Δ LS MW: 4,84 ([95%-KI: 1,28; 8,39]; $p = 0,0078$)) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die jedoch nicht klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,32 ([95%-KI: 0,08; 0,56]; $p = 0,0082$)). In der Eltern-Version zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung, die nicht statistisch signifikant (Δ LS MW: 5,40 ([95%-KI: -6,73; 17,52]; $p = 0,3717$)) ist.

In der Domäne Essstörung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl eine statistisch signifikante Verbesserung von 3,73 Punkten ([95%-KI: 0,40; 7,06]; $p = 0,0283$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die allerdings nicht klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,27 ([95%-KI: 0,03; 0,51]; $p = 0,0290$)). Für die Domäne in der Eltern-Version konnte ebenfalls eine Verbesserung gezeigt werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 1,45 ([95%-KI: -10,13; 13,02]; $p = 0,8012$)).

Auch in der Domäne Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine Verbesserung der mittleren absoluten Veränderung, die zwar statistisch signifikant (Δ LS MW: 4,86 ([95%-KI: 1,21; 8,51]; $p = 0,0093$)), jedoch mit einem Hedges' g von 0,32

([95%-KI: 0,08; 0,56]; $p=0,0097$) nicht klinisch relevant ist. Auch für die Domäne in der Eltern-Version konnte eine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt werden (Δ LS MW: 13,01 ([95%-KI: 1,58; 24,44]; $p=0,0269$)), die jedoch nicht klinisch relevant ist (Hedges' g: 0,84 ([95%-KI: 0,09; 1,59]; $p=0,0295$)).

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 15,01 Punkten ([95%-KI: 10,89; 19,13]; $p<0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g: 0,92 ([95%-KI: 0,66; 1,19]; $p<0,0001$)). In der Eltern-Version konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 7,06 ([95%-KI: -4,02; 18,13]; $p=0,2042$)).

Für die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW: 1,83 ([95%-KI: -8,95; 12,60]; $p=0,7325$)).

Zusammenfassend können in der Studie VX21-445-124 deutliche klinisch relevante Vorteile unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet werden. Für die betrachtete Studie liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen von Subgruppenanalysen vor. Insgesamt liegt für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

In der Studie VX21-445-124 trat im Behandlungsarm von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) während der Behandlungsphase ein Todesfall auf, im Placebo-Arm traten keine Todesfälle auf. Die betreffende Patientin oder der betreffende Patient starb im Alter von 70 Jahren nach früherem Tabakkonsum aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge, das nicht mit der Behandlung mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand (29). In den weiteren 48 Wochen der Verlängerungsstudie VX21-445-125 trat kein weiterer Todesfall auf.

Es sei in diesem Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV_1 hinsichtlich der Mortalität hingewiesen. Aus den bezüglich der Lungenfunktion gezeigten Vorteilen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile für diese Patientinnen und Patienten zeigen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten von 2 bis 5 Jahren betonten Expertinnen und Experten die Vorteile der CFTR-Modulatortherapie bezüglich der Lebenszeitverlängerung (bezogen auf die Mutationskombination F508del/Minimalfunktion [MF]): „Wir haben inzwischen zumindest bei den Großen seit 2020 langjährige Erfahrung, dass sich die Lebensdauer dieser Patienten – und das ist etwas, was sich in einer klinischen Studie nur sehr schwer messen lässt, wenn wir von einer Lebensdauer von aktuell 50 Jahren ausgehen – um mindestens eine, wenn nicht gar zwei bis drei Dekaden verlängern lässt. Das können Sie in einer klinischen Studie nicht testen, ist aber ein höchst patientenrelevanter Endpunkt“ (30).

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX21-445-124 lag unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gesamtraten der UE, SUE sowie schweren UE (Grad 3 oder 4) vor (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE: RR beträgt 1,02 ([95%-KI: 0,95; 1,09]; p=0,6358) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE: RR beträgt 2,32 ([95%-KI: 0,68; 7,90]; p=0,1774); Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE: RR beträgt 3,48 ([95%-KI: 0,81; 15,03]; p=0,0944). Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beträgt im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 2,44%. Die UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten, waren Diarrhoe, hepatische Zytolyse, Pneumonie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Adenokarzinom der Lunge und Ausschlag makulo-papulös. Im Placebo-Arm wies keine Patientin bzw. kein Patient ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Der Behandlungseffekt anhand des RR ist daher nicht berechenbar.

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

In der gemäß Dossiervorlage geforderten Detailbetrachtung für alle unerwünschten Ereignisse (d. h. unabhängig vom Schweregrad) ergeben sich hinsichtlich einzelner SOC und PT nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Unterschiede zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Placebo, die statistisch signifikant sind, wobei Effekte zugunsten und zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auftreten.

In der Studie VX21-445-124 zeigen sich für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und die SOC Augenerkrankungen sowie für den PT Ausschlag und den PT Grippe statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In keinen SOC oder PT traten SUE oder schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) auf, die die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weiteren spezifischen UE

Erhöhte Transaminasewerte traten unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 3,90% der Patientinnen und Patienten auf, im Placebo-Arm gab es keine solchen Ereignisse.

Für das UE von besonderem Interesse Hautausschlag zeigte sich entsprechend der Ergebnisse für den PT Ausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Es handelt sich dabei um die a priori geplante Analyse, stellt aber aufgrund der doppelten Erfassung kein isoliertes Ereignis dar. Der Großteil der Ereignisse war mild oder moderat (Grad 1/2). Schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse traten nur vereinzelt auf (fünf Patientinnen oder Patienten bzw. eine Patientin oder ein Patient im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm. Die Ereignisse traten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zeitnah nach Therapiebeginn auf (Median: 11 Tage), die Dauer der Ereignisse betrug im Median 9,5 Tage.

Für die infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dies bestätigt sehr deutlich den erheblichen Zusatznutzen, der sich auch bei der Betrachtung der pulmonalen Exazerbationen in der Kategorie Morbidität zeigt.

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergeben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher soll keiner der genannten Detaileffekte (zugunsten oder zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) im Sinne eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert werden. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens vor. Auch die Langzeitdaten bestätigen die generelle Verträglichkeit und Sicherheit über einen Zeitraum von 48 Wochen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale, die Ergebnisse der Verlängerungsstudie waren konsistent zum bisher bekannten Sicherheitsprofil. Somit erweist sich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Übereinstimmung mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil im Allgemeinen als sicher und gut verträglich.

Bestätigung der Studiendaten durch den Versorgungsalltag

Die Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016

Studie VX22-CFD-016	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline
Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	MW±SD [95%-KI]: 4,53±9,84 [3,50; 5,56]
Veränderung des BMI	MW±SD [95%-KI]: 0,65±2,11 [0,41; 0,89]
Veränderung des BMI z-Score	MW±SD [95%-KI]: -0,05±0,53 [-0,14; 0,04]
Veränderung des Körpergewichts	MW±SD [95%-KI]: 2,91±5,85 [2,24; 3,58]
Veränderung des Körpergewichts z-Score	MW±SD [95%-KI]: -0,04±0,48 [-0,12; 0,04]
Pulmonale Exazerbationen Follow-Up Phase im Verhältnis zur Prä-Initiierungsphase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,47 [0,38; 0,58]
Follow-Up Phase im Verhältnis zur prä-pandemischen Baseline Phase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,29 [0,23; 0,36]
Follow-Up Phase im Verhältnis zur pandemischen Baseline Phase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,65 [0,51; 0,83]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-6: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX20-CFD-007

Studie VX20-CFD-007	N	Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis % [95%-KI]	Mittlere Anzahl an Ereignissen pro Patientin und Patient [95%-KI]
Hospitalisierung			
Vor Behandlung Jahr 3	175	32,00 [25,02; 38,98]	0,57 [0,40; 0,73]
Vor Behandlung Jahr 2	173	31,79 [24,78; 38,80]	0,62 [0,42; 0,83]
Vor Behandlung Jahr 1	188	24,47 [18,27; 30,67]	0,46 [0,30; 0,63]
Jahr 1	194	13,92 [9,00; 18,83]	0,25 [0,18; 0,34]
Jahr 2	134	11,94 [6,38; 17,50]	0,26 [0,18; 0,38]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-7: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024)

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]	Rate Ratio adjustiert [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
Gesamtpopulation	546	3,39 [2,14; 4,64]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	231	4,57 [2,77; 6,38]	-	-
Veränderung des BMI (≥20 Jahre)				
Gesamtpopulation	310	0,22 [-0,03; 0,47]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	141	0,11 [-0,26; 0,48]	-	-
Veränderung des BMI-Perzentil (<20 Jahre)				
Gesamtpopulation	307	0,81 [-0,95; 2,57]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	124	2,10 [-0,81; 5,01]	-	-

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]	Rate Ratio adjustiert [95%-KI]
i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Gesamtpopulation	815	-	0,39 [0,29; 0,53]	0,55 [0,38; 0,79]
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	395	-	0,36 [0,21; 0,62]	0,43 [0,25; 0,72]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-8: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024)

Studie Burgel et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]		
		Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	Veränderung des Körpergewichts	Veränderung der Schweißchlorid- Konzentration
Responder mit mindestens einer FDA- zugelassenen Mutation	81	11,1 [8,4; 13,7]	1,6 [1,2; 2,1]	-44,5 [-49,8; -39,1]
Responder ohne FDA- zugelassene Mutation	177	13,2 [11,4; 15,0]	1,4 [1,1; 1,6]	-20,5 [-23,8; -17,2]
Non-Responder ohne FDA- zugelassene Mutation	183	1,6 [0,5; 2,8]	0,5 [0,3; 0,7]	-1,8 [-3,9; 0,3]
N1303K- Population	60	15,1 [11,3; 18,9]	1,8 [1,4; 2,3]	-12,0 [-16,9; -7,1]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Ergebnisse der klinischen Studie können mit Daten des amerikanischen (VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024)), französischen (Burgel et al. (2024)) und britischen (HEOR-23-445-014) Versorgungsalltags bestätigt werden. Insgesamt untersuchten die Studien dabei Patientinnen und Patienten mit allen 17 in der RCT eingeschlossenen Mutationen sowie 100 weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen beider AWG. Dies stellt die bestmögliche Evidenz für diese 100 Mutationen dar.

Die Studie VX22-CFD-016 basiert auf retrospektiv ausgewerteten Daten des US-Registers CFFPR. Es wurden insgesamt Patientinnen und Patienten mit 72 Mutationen des gesamten Anwendungsgebiets (AWG A und B) betrachtet und damit 55 zusätzliche Mutationen im Vergleich zur RCT. Hier konnte insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%) von 4,53 Prozentpunkten (95%-KI: 3,50; 5,56) beobachtet werden. Auch bezüglich der Wachstumsparameter konnte eine Verbesserung sowohl im BMI von 0,65 kg/m² (95%-KI: 0,41; 0,89) als auch in der Veränderung des Körpergewichts von 2,91 kg (95%-KI: 2,24; 3,58) gezeigt werden. Die jeweiligen z-Scores zeigten eine Stabilisierung: BMI z-Score: -0,05 (95%-KI: -0,14; 0,04); Körpergewicht z-Score: -0,04 (95%-KI: -0,12; 0,04). Auch pulmonale Exazerbationen konnten in Relation zu allen betrachteten Baseline-Phasen deutlich reduziert werden. Nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) reduzierte sich die annualisierte Ereignisrate an pulmonalen Exazerbationen um 53% im Verhältnis zur Prä-Initiierungsphase (0,47 [95%-KI: 0,38; 0,58]), 71% im Verhältnis zur prä-pandemischen Phase (0,29 [95%-KI: 0,23; 0,36]) sowie um 35% im Verhältnis zur pandemischen Baseline-Phase (0,65 [95%-KI: 0,51; 0,83]).

In die Studie VX20-CFD-007 wurden ebenfalls Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR eingeschlossen. Insgesamt wurden dabei 36 Mutationen (des vorliegenden AWG A) betrachtet, 5 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT und VX22-CFD-016. Gegenüber der Studie VX22-CFD-016 wurden auch zusätzliche Endpunkte untersucht. Der Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten und die mittlere Anzahl der Hospitalisierungen pro Patientin und Patient und Jahr gingen nach Beginn der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung zurück. Die Inzidenzrate betrug für die gesamte post-Behandlungsphase 0,26 pro Personenjahr, verglichen mit 0,46 im Jahr vor Behandlungsbeginn, was einer relativen Reduktion von 43,48% entspricht (31). Hauptgrund für die Hospitalisierungen waren pulmonale Exazerbationen.

Auch die Datenanalyse von Cromwell et al. (2024) untersuchte Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR (32). In der Analyse wurden 815 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 78 Mutationen beider AWG betrachtet, 13 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT, VX22-CFD-016 und VX20-CFD-007. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%: 3,39 Prozentpunkte [95%-KI: 2,14; 4,64]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥ 20 Jahren: 0,22 kg/m² [95%-KI: -0,03; 0,47]) sowie der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,55 [95%-KI: 0,38; 0,79]) erzielt werden. Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie mit CFTR-Modulatoren erreichten ebenfalls Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%: 4,57 Prozentpunkte [95%-KI: 2,77; 6,38]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥ 20 Jahren: 0,11 kg/m² [95%-KI: -0,26; 0,48]) sowie eine Reduktion der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,43 [95%-KI: 0,25; 0,72]).

Im Rahmen eines CUP (Burgel et al. (2024)) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden (33). In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten mit 61 Mutationen des gesamten AWG betrachtet, 27 weitere Mutationen (inklusive der häufigen Mutation N1303K) im Vergleich zur RCT, CFD-016, CFD-007 und Cromwell et al. (2024). Hier zeigte sich, dass mit 98% fast alle Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprachen, auch in vivo auf die Therapie mit der Triple-Kombination ansprachen. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Food and Drug Administration (FDA)-zugelassenen Mutation deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%; 11,1 Prozentpunkte [95%-KI: 8,4; 13,7]), des Körpergewichts (mittlere Zunahme: 1,6 kg [95%-KI: 1,2; 2,1]) sowie der Schweißchlorid-Konzentration (mittlere Verringerung: -44,5 mmol/L [95%-KI: -49,8; -39,1]) erzielt werden. Darüber hinaus wurden 60 Patientinnen und Patienten mit der häufigen Mutation N1303K, die auch in den USA bisher noch nicht von der CFTR-Modulatortherapie profitieren können, untersucht. Auch hier zeigten sich deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%; 15,1 Prozentpunkte [95%-KI: 11,3; 18,9]), des Körpergewichts (mittlere Zunahme: 1,8 kg [95%-KI: 1,4; 2,3]) sowie der Schweißchlorid-Konzentration (mittlere Verringerung: -12 mmol/L [95%-KI: -16,9; -7,1]).

In der Studie HEOR-23-445-014 konnten weitere Daten des europäischen Versorgungsalltags gewonnen werden. In der retrospektiven Auswertung wurden Daten von Patientinnen und Patienten des UK Cystic Fibrosis Registry (UK CFR) betrachtet. Auch hier konnten Verbesserungen nach zwei Jahren Behandlung im Vergleich zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%; 3,3 Prozentpunkte [95%-KI: 1,8; 4,9]) und des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahren: 0,62 kg/m² [$\pm$ SD: 2,5]) erzielt werden. Darüber hinaus zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Reduktion der annualisierten Rate an pulmonalen Exazerbationen um 66,3% (34).

Insgesamt bestätigen somit die Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 und demonstrieren die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt 117 verschiedenen Mutationen beider AWG, inklusive der häufigen Mutation N1303K. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden diese Daten ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten sowie anderen Genotypen

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen von CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen auf Patientinnen und Patienten von 2-5 Jahren mit denselben Mutationen und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf CF-Patientinnen und -Patienten mit anderen Nicht-

Klasse-I-Mutationen in derselben (ab 6 Jahren) bzw. unterschiedlicher Altersgruppe (2-5 Jahre) diskutiert.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patientinnen und 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 (35) 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 (36). Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Diese sieht die EMA in der vorliegenden Indikation gegeben: So stellte sie für Patientinnen und Patienten mit einer F508del-Mutation fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren (VX20-445-111) vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegen (37). Die vergleichbare pharmakokinetische Exposition und der gemeinsame zugrundeliegende Krankheitsprozess eines dysfunktionalen CFTR-Proteins war auch in der aktuellen Übertragung der Evidenz von älteren auf Patientinnen und Patienten von 2-5 Jahren ohne F508del-Mutation entscheidend (38).

Somit kann der Evidenztransfer zwischen den Altersgruppen als valide angesehen werden.

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: In in vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass neben der F508del-Mutation auch bei Vorliegen etlicher weiterer Mutationen der Chloridionentransport des CFTR-Proteins durch die Tripel-Kombination deutlich verbessert werden kann. Dementsprechend liegen für 498 der 506 Mutationen beider Anwendungsgebiete positive in vitro-Daten vor (1). Die weiteren acht Mutationen sind fünf nicht-kanonische Splice-Mutationen sowie die N1303K-, R334W- und R1066C-Mutationen. Bei den Mutationen N1303K, R334W und R1066C wird im in vitro-Assay zwar eine Verbesserung der CFTR-Funktion beobachtet, aber der für ein Ansprechen definierte Schwellenwert nicht erreicht; es liegt für diese Mutationen umfassende Evidenz aus Real-World-Evidenz-Studien vor. Nicht-kanonische Splice-Mutationen können aufgrund des Mechanismus der Mutation nicht im Fischer Rat Thyroid (FRT) in vitro-Assay getestet werden; es liegt für die häufigsten vier der fünf nicht-kanonischen Splice-Mutationen Evidenz aus (klinischen) Studien vor (1, 33). Die umfassende Wirksamkeit der Tripel-Kombination wird durch die synergistische Wirkweise der Wirkstoffe ermöglicht. Die CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Elexacaftor erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, zusätzlich zu vielen mutierten Proteinversionen, auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent

ineffizient ist (39). Die Bindung der Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor führt also zu einer Stabilisierung des CFTR-Proteins insgesamt, was die Vielzahl der durch diese Kombination stabilisierten Mutationen erklärt. Zudem erhöht Ivacaftor die Offenwahrscheinlichkeit von normalem CFTR-Protein, was dessen Funktion erhöht (40). Insgesamt können also grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets sowohl von der Therapie mit CFTR-Korrektoren als auch -Potentiatoren profitieren.

Die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben und nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt werden, konnte bereits für die Mehrheit der Mutationen im Versorgungsalltag bestätigt werden. In den USA ist die Tripel-Kombination bereits seit 2021 für Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation zugelassen. In der registerbasierten Studie VX22-CFD-016 aus dem US-amerikanischen Versorgungsalltag wurden sowohl Patientinnen und Patienten untersucht, deren Mutationen in der Studie VX21-445-124 enthalten sind (alle 17 Mutationen), als auch 55 Mutationen beider AWG, die nicht durch die RCT abgedeckt sind (insgesamt 72 Mutationen, siehe Abschnitt 4.3.2). Hier ist ersichtlich, dass für alle individuellen Mutationen, die in der Studie VX21-445-124 enthalten sind und im Rahmen der Subgruppenanalyse der Studie VX22-CFD-016 untersucht wurden, die Ergebnisse der Studie VX22-CFD-016 aus dem Behandlungsalltag die Studienergebnisse der RCT bezüglich der Lungenfunktion, gemessen mittels FEV₁%, bestätigen. Darüber hinaus zeigen sich auch für Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht in der Studie VX21-445-124 untersucht wurden, überwiegend vergleichbare Vorteile hinsichtlich der Veränderung der Lungenfunktion nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Bezogen auf die Vortherapie zeigen die Daten, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Verbesserung des FEV₁% (6,11 Prozentpunkte, siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.11) sowie der pulmonalen Exazerbation (PEx) (Reduktion der PEx-Rate um 50%) im Vergleich zur symptomatischen Vortherapie erzielt werden konnte (41).

Im Rahmen eines CUP (33) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden. In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Hier zeigte sich eine mit den Daten der RCT vergleichbare Steigerung der Lungenfunktion sowie Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie (33). Auch konnte gezeigt werden, dass mit 98% fast alle Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten.

Patientinnen und Patienten mit der häufigen Mutation N1303K, die auch in den USA bisher noch nicht von der CFTR-Modulatortherapie profitieren können, wurden in einer prospektiven klinischen Studie über einen Zeitraum von 28 Tagen untersucht. Die Patientinnen und Patienten zeigten substanzielle statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Verbesserung FEV₁%, 9,5 Prozentpunkte, $p < 0,0001$) und eine Reduktion der klinischen Symptome (mittlere Verbesserung CFQ-R Atmungsdomäne: 20,8 Punkte, $p < 0,0001$) unter

Behandlung mit der Tripel-Kombination im Vergleich zur symptomatischen Vorthherapie (42). Auch im französischen CUP, das Daten von 60 Patientinnen und Patienten mit einer N1303K-Mutation (ohne F508del-Mutation) aus dem Versorgungsalltag untersuchte, konnten deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, Schweißchlorid-Konzentration und des Gewichts festgestellt werden (33).

Insgesamt liegt anhand der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Analysen Evidenz aus dem amerikanischen, französischen und britischen Versorgungsalltag für 117 Mutationen beider AWG vor, davon 100 Mutationen, die nicht durch die RCT abgedeckt werden konnten. Diese stellt die bestmögliche Evidenz dar.

Zusammenfassend bestätigen somit die Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 und die umfassende Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben. Darüber hinaus profitieren auch Patientinnen und Patienten mit weiteren Mutationen, wie der häufigen Mutation N1303K, von der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Des Weiteren zeigt die Gegenüberstellung der Daten der RCT VX21-445-124 und der registerbasierten Studie VX22-CFD-016 eine vergleichbare Wirksamkeit über alle untersuchten Mutationen hinweg.

Bezüglich der Übertragung der Evidenz auf Patientinnen und Patienten mit weiteren Mutationen ist insgesamt zu beachten, dass in beiden vorliegenden Anwendungsgebieten im Vergleich zu früheren Verfahren, in denen ebenso ein mutationsübergreifender Evidenztransfer angestrebt wurde, deutlich mehr Daten aus dem Versorgungsalltag vorliegen. So konnten für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating- und keine Restfunktions (RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (F508del/andere) lediglich unterstützende Daten aus dem Versorgungsalltag für die Lungenfunktion vorgelegt werden (43). Für die AWG F508del/Gating, F508del/RF und F508del/andere für Patientinnen und Patienten von 6-11 Jahren bzw. 2-5 Jahren lagen keine weiteren Daten zur Unterstützung der Übertragung der Evidenz vor (44-49). Hingegen konnten für die vorliegenden AWG über die RCT und deren Verlängerungsstudie hinaus insgesamt fünf Studien aus dem Versorgungsalltag identifiziert werden, in denen über 90 weitere Mutationen betrachtet wurden, die nicht von der RCT abgedeckt werden konnten. Die vorgelegte Evidenz liefert somit insgesamt eine robuste Basis für die Übertragung des Zusatznutzens (ZN) auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen beider AWG.

Dementsprechend können die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation der Studie VX21-445-124 (17 Mutationen) auf alle Patientinnen und Patienten, deren Mutation in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen hat, sowie auf Patientinnen und Patienten mit fünf nicht-kanonischen Splice-Mutationen und mit der Mutation N1303K übertragen werden (496 Mutationen, Anwendungsgebiet A). Diese Übertragung war auch für die EMA im Rahmen der Zulassung maßgeblich (38).

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patientinnen und -Patienten mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren mit derselben Mutation bzw. anderen 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-Patientinnen und -Patienten identische pathophysiologische Charakteristika (9, 50).
- Sowohl der CFTR-Korrektor-Effekt von Elexacaftor bzw. Tezacaftor als auch der CFTR-Potentiator-Effekt von Ivacaftor führen zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen bei normalem CFTR-Protein sowie bei einer Vielzahl von mutierten CFTR-Proteinen (1).
- Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht in den verschiedenen Altersgruppen, somit ist auch hier von einer altersübergreifenden Wirksamkeit auszugehen. Dies wird durch Subgruppenanalysen der Studie VX21-445-124 bestätigt (4.3.1.3.11, (41)).
- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX17-445-104 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation), VX17-445-102 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation) und VX19-445-106 (CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del [hF508del]-Mutation), VX20-445-111 (CF-Patientinnen und -Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patientinnen und Patienten mit hF508del-Mutation) und VX21-445-124 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer F508del-Mutation) gezeigt werden (29, 51-53).
- In der Studie VX21-445-124 konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren gezeigt werden.

- Im Vergleich zu früheren Verfahren, bei denen teilweise keine unterstützende Evidenz identifiziert werden konnte, liegt in den vorliegenden AWG mit insgesamt fünf Studien aus dem Versorgungsalltag (über 90 weitere betrachtete Mutationen im Vergleich zur RCT) eine robuste Basis für die Übertragung des ZN auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen beider AWG vor.
- In den Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 und HEOR-23-445-014, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) konnte eine mit der Studie VX21-445-124 vergleichbare Wirksamkeit über alle Genotypen hinweg, inklusive solcher, die nicht von der RCT abgedeckt wurden, gezeigt werden. Auch konnte gezeigt werden, dass fast alle (98%) Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten (33). Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird bei CF das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß den in vitro-Daten in FRT-Zellen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen (1).
- Im Versorgungsalltag konnten Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt über 90 Mutationen beider AWG, die nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt werden, im Vergleich zur Vortherapie erzielt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3).
- Die zVT für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren ist über alle Mutationen des Anwendungsgebiets A hinweg identisch (BSC).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patientinnen und Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX21-445-124 (Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation [17 Mutationen], exklusive einer Gating- und F508del-Mutation), auf alle Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, ist daher möglich und angezeigt.

Der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptierten in der Indikation Hepatitis C für die Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten sowie anderen Genotypen, obwohl die Genotypen unterschiedliche Krankheitsbilder zeigen und nicht für alle Patientengruppen Daten zur Verfügung standen (54, 55). Das IQWiG begründete dies mit dem Vorliegen einer besonderen Datenlage und mit der Tatsache, dass eine Viruselimination beim Einsatz einer nicht-antiviralen Therapie (z. B. BSC) unwahrscheinlich ist und schlug einen

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin auch für die jugendliche Patientengruppe eines anderen Genotyps, für die keine Daten vorlagen, vor (55). Auch der G-BA akzeptierte den Evidenztransfer und vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (54). Der G-BA begründete die Akzeptanz des Evidenztransfers zum einen mit dem Bewertungsbericht der EMA, in welchem die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen beschrieben wurden und zum anderen mit Studienergebnissen von erwachsenen Patientinnen und Patienten (54).

Auch die EMA hat die Studie VX21-445-124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf (Klein-)Kinder herangezogen. Durch die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (38).

Besondere Bedeutung eines frühzeitigen Behandlungsbeginns bei CF

Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn kann weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patientinnen und -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 eine Patientin oder ein Patient wird. Die meisten Säuglinge haben eine erhöhte Schweißchlorid-Konzentration, die den diagnostischen Goldstandard darstellt, messbare pulmonale Manifestationen und eine exokrine Pankreasinsuffizienz (56), die auf eine intrauterine Schädigung der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen ist (57). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (23, 56, 58, 59). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (60). Auch Lebererkrankungen (61) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (62, 63) 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 (64). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patientinnen und -Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (27, 28, 63, 65). 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 (66) und einer verbesserten Lebenserwartung (66-69) 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 (70, 71). Wenige Monate

Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (23, 72). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (73), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen, auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (60, 74) 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 eine langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikation des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten zu.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren beschreiben Expertinnen und 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“ (75). Darüber hinaus betonen die Expertinnen und 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“ (75). Im Zuge der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten von 1 bis unter 2 Jahren betonten die Expertinnen und Experten zudem, dass es bei einer frühen Therapie mit CFTR-Modulatoren „nicht mehr darum geht, schon eingetretene Schäden an den verschiedenen Organsystemen zu mildern, sondern in dem es darum geht, zu verhindern, dass diese Schäden überhaupt auftreten, und damit auch eine Verbesserung der Lebensqualität, der Lebenserwartung und der Teilhabe dieser Menschen in der Zukunft zu ermöglichen“ (76). 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 dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patientinnen und -Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet beruhen, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patientinnen und Patienten, die mit einer Behandlung mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem zweiten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zur zVT BSC gesteigert werden kann (77). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens 21 Jahre, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Gegenwärtig ist noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patientinnen und 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 (78). 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 (79, 80). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (79, 80) 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-Patientinnen und -Patienten erheblich verlängern kann, wobei ein frühzeitiger Beginn der Behandlung eine nahezu normale Lebenserwartung ermöglichen könnte.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Vier der häufigsten Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (N1303K, R347P, G85E und M1101K) können zur Klasse II gezählt werden, bei denen sehr wenig funktionales CFTR-Protein vorliegt und so der Chloridionentransport deutlich reduziert wird. Dementsprechend führen diese Mutationen zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen mit hoher Symptomlast (33, 81-83). Andere häufiger vorkommende Mutationen, wie nicht-kanonische Splice-Mutationen der Mutationsklasse V, zeigen dagegen eine zeitlich verzögerte Manifestation der Erkrankung (82, 84), die jedoch ebenfalls zu einer verringerten Lebenserwartung führen kann (85). Bisher stand für Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, keine kausale Therapie zur Verfügung, wodurch Betroffene auf die unzureichende Eindämmung der Symptome durch rein symptomatische Therapien beschränkt waren. Daten einer Überlebenszeit-Modellierung zeigen

eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens 21 Jahre gegenüber der zVT BSC. Dies spricht für eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns (77). Es besteht daher ein hoher bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patientinnen und -Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Daten der RCT VX21-445-124 ergeben in der Kategorie **Morbidität** auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC insgesamt einen Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion, der absoluten Verbesserung bzw. Stabilisierung von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, dem drastisch verringerten Risiko pulmonaler Exazerbationen sowie der Verbesserung in der Domäne Atmungssystem zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist. Damit liegt eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Auch bezüglich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** gemessen mittels des anerkannten und validierten CFQ-R liegen in den Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, sowie Subjektive Gesundheitseinschätzung deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT vor. Insgesamt ist auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC abzuleiten.

In beiden Behandlungsarmen traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erweist sich in Übereinstimmung mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil allgemein als sicher und gut verträglich. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens vor.

Aufgrund des mutationsübergreifenden Wirkprinzips von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist anzunehmen, dass die beschriebenen Ergebnisse grundsätzlich auf alle Patientinnen und Patienten, deren Mutation in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombinationstherapie angesprochen haben bzw. deren Ansprechen in klinischen Studien oder in der Versorgung gezeigt wurde, übertragbar sind. Dies bestätigt sich insbesondere durch Daten aus dem Versorgungsalltag des französischen CUP (Burgel et al. (2024)), in dem fast alle (98%) Patientinnen und Patienten, die eine (in vitro) auf die Tripel-Kombination ansprechende Mutation trugen, auch ein Ansprechen in vivo zeigten (33). Auch Daten von Patientinnen und Patienten der registerbasierten Studie VX22-CFD-016, in der neben allen 17 Mutationen der RCT auch 55 weitere Mutationen betrachtet wurden, zeigten ein in sich kohärentes und mit Daten der RCT vergleichbares Ansprechen auf die Tripel-Kombination. Darüber hinaus profitieren auch Patientinnen und Patienten mit weiteren Mutationen, wie der häufigen Mutation N1303K oder nicht-kanonischen Splice-Mutationen von der Therapie mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (33). Zusammenfassend bestätigen die in Abschnitt 4.3.2.3 gezeigten Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT und demonstrieren die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt 117 Mutationen beider AWG, davon 100 Mutationen, die nicht von der RCT abgedeckt wurden.

Zudem kann aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie, der konsistenten pharmakokinetischen Exposition sowie des identischen Wirkprinzips ebenfalls von einer Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren ausgegangen werden. In der Gesamtschau können, unter Berücksichtigung der identischen zVT, die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer der 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen der Studie VX21-445-124 für alle Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A), 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 Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX21-445-124 bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, sowie der Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit denselben Genotypen sowie ab 2 Jahren mit anderen Genotypen, die Teil des Anwendungsgebiets sind, jedoch nicht von der pivotalen Studie abgedeckt wurden, ergibt sich für das vorliegende **Anwendungsgebiet A** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)**.

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/Elexacaftor²), welches als Kombinationstherapie mit Ivacaftor gegeben wird (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])³ (1). Die Kombinationstherapie ist seit August 2020 für die Behandlung der zystischen Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen, von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen (86). Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet auf alle Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen erweitert (87). Seit November 2023 steht die Tripel-

² 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.

³ In den nachfolgenden Tabellen wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zur besseren Lesbarkeit analog zu den Studienunterlagen nur mit IVA/TEZ/ELX abgekürzt.

Kombination auch für CF-Patientinnen und -Patienten ab dem Alter von 2 Jahren zur Verfügung, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (88, 89).

Am 04.04.2025 wurde die Zulassung um Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren erweitert, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Die Indikation umfasst somit alle Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Das im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebiet A umfasst Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, den Zusatznutzen der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) 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) (90), welches die Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro gemäß § 35a, Absatz 1, Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V 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 Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Entsprechend der im Beratungsgespräch am 25.04.2024 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT werden die beiden folgenden Anwendungsgebiete unterschieden (2):

- Anwendungsgebiet A: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Modul 4 A)
- Anwendungsgebiet B: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Modul 4 B)

Interventionen und Vergleichstherapie

Die zugelassene Intervention ist

- für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren die morgendliche Einnahme eines Beutels Granulat aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg) und die zusätzliche Einnahme eines Beutels Granulat mit Ivacaftor (59,5 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 14 kg; 75 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg) am Abend (1).
- für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (37,5 mg/25 mg/50 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg; 75 mg/50 mg/100 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg) und die zusätzliche Einnahme einer Tablette Ivacaftor (75 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg; 150 mg bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg) am Abend (1).
- für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren die morgendliche Einnahme zweier Kombinationstabletten aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg) und die zusätzliche Einnahme einer Tablette Ivacaftor (150 mg) am Abend (1).

Beide Gaben sollen im Abstand von ungefähr zwölf Stunden eingenommen werden.

Als zVT für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, wird BSC herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.04.2024 festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2024-B-036) (2). 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.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität

- Absolute Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent [FEV₁%])
- Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands:
 - Absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI)
 - Absolute Veränderung des BMI z-Score
 - Absolute Veränderung des BMI-Perzentils
 - Absolute Veränderung des Körpergewichts
 - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration
- Pulmonale Exazerbationen:
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
 - Ereignisrate pulmonaler Exazerbationen pro Jahr
- Hospitalisierung
- Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen:
 - Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
 - Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R-Fragebogens:
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen
 - Körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
 - Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version]
 - Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]
 - Körperbild [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Essstörungen [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
 - Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
 - Schulaktivitäten [Eltern-Version]

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle

Sicherheit/Verträglichkeit

- Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlung auftraten:
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT):
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - Häufige schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE:
 - Erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF

Studientypen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo vor (VX21-445-124). Die Nutzenbewertung erfolgt durch die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse dieser Studie.

Ergänzend wird die Studie VX21-445-125 dargestellt, eine einarmige Verlängerungsstudie zur Studie VX21-445-124. Ebenfalls ergänzend werden als Evidenz aus dem Versorgungsalltag die Registerstudien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 sowie Cromwell et al. (2024) dargestellt, in denen die klinischen Ergebnisse einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) aus dem US-amerikanischen Patientenregister Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) ausgewertet wurden. Darüber hinaus werden mit den Studien HEOR-23-445-014 und Burgel et al. (2024) Daten aus dem britischen und französischen Versorgungsalltag ergänzt.

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation oder eine Gating-Mutation oder eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen oder Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 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 Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 14 kg: - einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und <30 kg: - einmal täglich Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und ≥ 30 kg:	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss- grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss- grund
	- einmal täglich Ivacaftor 150 mg/ Tezacaftor 100 mg/ Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren: - einmal täglich Ivacaftor 150 mg/ Tezacaftor 100 mg/ Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden			
Vergleichs- therapie	BSC	E3	Andere Vergleichstherapien	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 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	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***

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Modul 4 A zu beurteilende Population der Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels (1).

Vergleichstherapie

Als zVT für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, wird BSC herangezogen, welche im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.04.2024 festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2024-B-036) (2).

Endpunkte

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

Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp

Es wird nach RCT gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Zulassung neuer Arzneimittel bei CF (91).

Publikationstyp

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.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)

Da die identifizierte Studie VX21-445-124 Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren einschloss und für Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren keine RCT identifiziert wurde, wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit Kindern zwischen 2 und 5 Jahren durchgeführt, um das Anwendungsgebiet vollständig abzudecken.

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
Population	Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation oder eine Gating-Mutation oder eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen oder Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren oder ab 6 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 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 Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥ 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
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3

	Einschlusskriterium	Einschlussgrund	Ausschlusskriterium	Ausschlussgrund
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	Keine Einschränkung auf RCT oder prospektive Studien	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, Phase-I-Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich der Behandlungsdauer	E6	Keine Einschränkung	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen ^a	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
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

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Modul 4 A zu beurteilende Population der Patientinnen und Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels (1).

Endpunkte

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

Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Publikationstyp

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.

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 RCT 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

Bei Recherchen nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads wird zusätzlich in folgenden Datenbanken gesucht:

- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment
- NHS Economic Evaluation Database

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

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.

Im Suchportal der EMA (Clinical Data) sowie im Arzneimittelinformationssystem (AMIce, ehemals AMIS) wird gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen für Studien gesucht, 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 –ergebnissen⁴. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

⁴ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer werden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung hin beurteilt (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) 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 sowie für Ergebnisse aus Registerstudien/Evidenz aus dem Versorgungsalltag 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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ 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 den 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 sowie für Ergebnisse aus Registerstudien/Evidenz aus dem Versorgungsalltag 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.

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

⁶ 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.

⁷ 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.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Charakteristika der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) werden anhand demografischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast beschrieben.

Studie VX21-445-124 und Verlängerungsstudie VX21-445-125

Folgende Charakteristika wurden zu Studienbeginn (Baseline) erhoben:

- Geschlecht (männlich, weiblich [im gebärfähigen Alter: ja, nein])
- Alter zu Baseline (Mittelwert [MW]± Standardabweichung [Standard Deviation, SD], Median, Spanne)
- Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre)
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch, nicht hispanisch/lateinamerikanisch, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner, andere, nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)
- Region (Nordamerika, Europa)
- Körpergewicht (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergewicht z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergröße z-Score (MW±SD, Median, Spanne)

- BMI (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- FEV₁% (MW±SD, Median, Spanne)
- FEV₁% Kategorie zur Screening Visite (<70, ≥70)
- FEV₁% Kategorie zu Baseline (<40, ≥40 bis <70, ≥70 bis ≤90, >90)
- CFTR-Mutationsgruppe (≥1 Restfunktions [RF]-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation)
- Schweißchlorid-Konzentration (MW±SD, Median, Spanne)
- CFQ-R Atemwegsdomäne zu Baseline (gepoolte Patienten-Version) (MW±SD, Median, Spanne)
- Vorbehandlung mit Dornase alpha (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Azithromycin (ja, nein)
- Vorbehandlung mit inhalativen Antibiotika (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Bronchodilatoren (ja, nein)
- Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie (ja, nein)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja, nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (positiv, negativ)

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

Studie VX22-CFD-016

Folgende Charakteristika wurden zum sog. Indexdatum (Zeitpunkt der Initiierung von Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) bzw. zum jeweiligen Baseline-Datum erhoben:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zum Indexdatum (MW±SD, Median, Spanne)
- Alterskategorie zum Indexdatum (≥6 bis ≤12 Jahre, ≥12 bis <18 Jahre, ≥18 Jahre)

- Körpergewicht (MW±SD, Median, Spanne)
- Körpergewicht z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI (MW±SD, Median, Spanne)
- BMI z-Score (MW±SD, Median, Spanne)
- FEV₁% (MW±SD, Median, Spanne)
- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (fehlend, ja, nein)

Ergänzend wird die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellt.

VX20-CFD-007

Die folgenden Charakteristika wurden erhoben:

- Alter bei Initiierung von IVA/TEZ/ELX (MW±SD)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (weiß)
- FEV₁% zum Zeitpunkt der Präinitiierungsphase (MW±SD)
- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (ja)

Ergänzend wird die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellt.

HEOR-23-445-014

Die folgenden Charakteristika wurden erhoben:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter bei CF-Diagnose (MW±SD)
- Alter bei Initiierung von IVA/TEZ/ELX (MW±SD)
- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (ja)
- FEV₁% (n, MW±SD)
- Körpergewicht z-Score (Patientinnen und Patienten <18 Jahre) (n, MW±SD)
- Körpergröße z-Score (Patientinnen und Patienten <18 Jahre) (n, MW±SD)

- BMI (Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre) (n, MW $\pm$ SD)
- Komorbiditäten (CF-bezogener Diabetes mellitus, Lebererkrankung, pankreatische Insuffizienz, allergische bronchopulmonale Aspergillose [ABPA])
- Lungeninfektionen (nicht-tuberkulöses Mycobacterium abscessus, chronische Staphylococcus aureus-Infektion, chronische Pseudomonas aeruginosa-Infektion, Burkholderia-Infektion)
- Medikation zu Baseline und nach Initiierung von IVA/TEZ/ELX (inhalative Bronchodilatoren, inhalative Kortikosteroide, Mannitol, DNase, hypertone Kochsalzlösung, inhalative Antibiotika)

Ergänzend wird die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellt.

Burgel et al. (2024)

Die folgenden Charakteristika wurden erhoben:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (Median, Interquartilbereich [IQR])
- Alterskategorie (<12 Jahre, 12-17 Jahre, <18 Jahre, ≥ 18 Jahre)
- CFTR-Variante (mindestens eine Food and Drug Administration [FDA]-zugelassene Mutation, keine FDA-zugelassene Mutation)
- Pankreasinsuffizienz (n, %)
- Schweißchlorid-Konzentration (Median, IQR)
- FEV₁ (Median, IQR)
- FEV₁% (Median, IQR)
- Diabetes mellitus (n, %)
- Leberzirrhose (n, %)
- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (Ivacaftor; n, %)

Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen nicht vor.

Cromwell et al. (2024)

Die folgenden Charakteristika wurden erhoben:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- CFTR-Genotyp (homozygot)
- Zwei CFTR-Varianten aus der erweiterten Zulassung (n, %)
- Alterskategorie (<18 Jahre, ≥18 Jahre)
- Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Median, IQR)
- Schweißchlorid-Konzentration (Median, IQR)
- Abstammung (weiß, schwarz, amerikanische Ureinwohner oder hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner, asiatisch oder andere)
- Ethnie (hispanisch)
- Krankenversicherung (Private, Medicare/Medicaid/Staat, Tricare/Militär/Indische Gesundheit, keine, fehlend)
- Klinische Visiten pro Jahr (MW±SD)
- FEV₁% (Median, IQR)
- FEV₁% Kategorien (<40, 40-70, 70-90, >90, fehlend)
- Körpergewicht Perzentil (Median, IQR)
- Körpergröße Perzentil (Median, IQR)
- BMI-Perzentil (Median, IQR)
- BMI (Median, IQR)
- I.v. behandelte pulmonale Exazerbationen (MW±SD)
- Gesamte Hospitalisierungen (MW±SD)
- Nächte im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen (MW±SD)
- Infektionsstatus (getestet auf bakterielle Kulturen, *Pseudomonas aeruginosa* (PA) positiv, Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* [MRSA], Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* [MSSA], *Burkholderia* Spezies, *B. cepacia* jemals gemeldet, *Aspergillus*)

- Medikation/Therapien (Pankreas Enzyme, Dornase alfa, hypertonische Kochsalzlösung, inhalatives Antibiotikum, inhaliertes Tobramycin, andere inhalative Antibiotika, chronisch orale Antibiotika, fehlend)
- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (IVA, TEZ/IVA)
- Komplikationen (Diabetes, Datenverfügbarkeit, Lebererkrankungen (nicht-Zirrhose), ABPA, Asthma)

Zusätzlich wurde für die Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor) folgende Charakteristika erhoben:

- Mindestens ein G551D Allel (n, %)
- Geeignet für IVA oder TEZ/IVA und nicht verschrieben (n, %)
- Höchste Schweißchlorid-Konzentration <60 mmol/L (n, %)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bzgl. der patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen. Die Anzahl an Todesfällen wird im Rahmen der Nutzenkategorie Sicherheit/Verträglichkeit erhoben und wird als separater Endpunkt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7) dargestellt.

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

Morbidität

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Der mittels Spirometrie erhobene Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert (FEV₁%) kann wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. FEV₁ beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinie der EMA für Arzneimittel bei der CF verwendet. In dieser wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁ als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (91). Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator (Lumacaftor/Ivacaftor) FEV₁ als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie den BMI sowie die Häufigkeit von Exazerbationen), der bei Verringerung mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (92).

Um vergleichbare Werte einzelner Patientinnen und Patienten zu erhalten, wird FEV₁ im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV₁%) (91).

Die Messung des FEV₁ erfolgte in der Studie VX21-445-124 über die Spirometrie zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Die Ergebnisse zur Veränderung des FEV₁% aus der Studie VX22-CFD-016 werden deskriptiv dargestellt. Es werden der Baseline-Wert und die mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) aufgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in den Studien HEOR-23-445-014, Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024) findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

BMI, Körpergewicht und Körpergröße stellen bei Kindern und Jugendlichen mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Die Untersuchung entsprechender physiologischer Parameter in pädiatrischen CF-Studien wird auch in der aktuellen Richtlinie der EMA empfohlen (91). Im vorliegenden Dossier wurde auf eine Darstellung des Endpunkts Körpergröße verzichtet, da er für Patientinnen und Patienten ab 21 Jahren, die sich nicht mehr im Wachstum befinden nicht aussagekräftig ist. Stattdessen wurde für Patientinnen und Patienten unter 21 Jahren der Körpergröße z-Score herangezogen.

Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patientinnen und -Patienten ist (93). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV₁% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften (93). Daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat den BMI in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (92).

Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Kinder und Jugendlichen standardisiert wurden, ermöglicht eine objektive Einschätzung, inwieweit ihr normales Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der z-Score einer Patientin oder eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele SD sein Messwert vom MW bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Bei Kindern und Jugendlichen ohne CF gilt ein z-Score

von -2 (entspricht der 3. BMI-Perzentile) allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (94).

Bei Kindern und Jugendlichen mit CF (Schulkinder 5 bis 18 Jahre) wird als Grenzwert für eine interventionspflichtige Unterernährung die 15. BMI-Perzentile angesehen, ein anhaltender Gewichtsverlust über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten oder ein Gewichtsstillstand über einen Zeitraum von sechs Monaten oder mehr. Für alle Kinder und Jugendliche mit CF (2 bis 20 Jahre) wird das Einhalten einer BMI-Perzentile von ≥ 50 empfohlen (95, 96). Vom G-BA wird der BMI z-Score sowie der BMI im Allgemeinen als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit CF erachtet (7, 8). Zudem wurde der BMI in früheren G-BA-Beschlüssen als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt (4, 5, 9, 97).

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

Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte in der Studie VX21-445-124 zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

Die Ergebnisse zur Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht und Körpergewicht z-Score) aus der Studie VX22-CFD-016 werden deskriptiv dargestellt. Es werden der Baseline-Wert und die mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline inkl. 95%-KI aufgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in den Studien HEOR-23-445-014, Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024) findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Messung der Chlorid-Konzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das meistverwendete Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Rückresorption von Chlorid über CFTR-Ionenkanäle im Schweißdrüsengang hypoton, d. h. der Schweiß hat eine geringe Chlorid-Konzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patientinnen und Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend rückresorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid

im Schweiß führt (98). Eine Chlorid-Konzentration im Schweiß von 60 mmol/L oder höher wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/L als normal betrachtet werden (16). Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die Messung der Chlorid-Konzentration im Schweiß auch durch einen möglichen hohen Salzverlust bei CF-Patientinnen und -Patienten insbesondere im Sommer therapeutische Relevanz. Besonders bei Säuglingen in der Gedeihphase wird eine individuell angepasste, tägliche Kochsalzgabe mit der Nahrung empfohlen (99).

Anhand dieses Parameters wird daher das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins beurteilt. Dabei ist es wichtig zu betonen, dass sowohl die pathognomonische Erhöhung der Chlorid-Konzentration im Schweiß als auch das Ansprechen des Parameters auf CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) altersunabhängig sind. Durch die Progression der Erkrankung wird der Parameter kaum beeinflusst. Eine rapide und nachhaltige Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß konnte mit allen verfügbaren CFTR-Modulatoren über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden.

In der Indikation CF zeigt das Schweißchlorid als anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (10), die Erkrankung im Rahmen der Diagnose direkt an. Die Therapie mit CFTR-Modulatoren bewirkt kausal eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, teilweise bis deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwerts für die pathologische Chlorid-Konzentration (60 mmol/L). Unter BSC ist aufgrund des rein symptomatischen Ansatzes dagegen keine Verbesserung des Schweißchlorids zu erwarten.

Insgesamt besteht auf Populationsebene eine starke Korrelation zwischen diagnostischer Schweißchlorid-Konzentration, Genotyp und Phänotyp der Erkrankung sowie zwischen der Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration und der funktionellen Wiederherstellung von CFTR durch eine Modulatorbehandlung (17, 100, 101). Daten zum natürlichen Verlauf aus Registerstudien zeigen, dass die Menge des CFTR-vermittelten Chloridtransports (gemessen durch Schweißchlorid) mit der Schwere und dem Verlauf der Erkrankung korreliert. Niedrigere Konzentrationen von Schweißchlorid sind mit einer geringeren Sterblichkeit und langfristig besseren klinischen Ergebnissen verbunden, einschließlich einer geringeren Rate an pulmonaler Exazerbation und Lungentransplantationen sowie besseren Ernährungs- und Wachstumsparametern (11, 17, 100, 102, 103).

Die starke Assoziation zwischen höherer CFTR-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen CFTR-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (15). Vor kurzem konnte zudem gezeigt werden, dass eine Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration, wie sie durch eine Behandlung mit CFTR-Modulatoren erreicht werden kann, mit verbesserten klinischen Effekten assoziiert ist. Eine größere Reduktion in der Schweißchlorid-Konzentration war mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert. Die klinischen Effekte z. B. bei der Lungenfunktion und den pulmonalen Exazerbationen waren bei denjenigen Patientinnen und Patienten am stärksten verbessert, die eine Schweißchlorid-

Konzentration von <60 mmol/L erreichen (17). Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu entwickeln und der Chlorid-Konzentration im Schweiß (104). Die Verbesserung der CFTR-Funktion durch eine Behandlung mit einem CFTR-Modulator kann hingegen zu einer Erhaltung oder sogar Wiederherstellung der exokrinen Pankreasfunktion führen, sofern dieser noch nicht irreversibel geschädigt ist (105).

Die Wiederherstellung der CFTR-Funktion durch eine Behandlung mit CFTR-Modulatoren wird primär anhand der Schweißchlorid-Konzentration beurteilt. Die Schweißchlorid-Konzentration von gesunden Genträgern, z. B. gesunden Eltern betroffener Kinder, liegt <30 mmol/L. Das heißt, der Basisdefekt wird bei CF-Patientinnen und -Patienten auf das Niveau von gesunden Genträgern korrigiert, wenn unter Therapie eine Schweißchlorid-Konzentration <30 mmol/L erreicht werden kann. Erreicht eine Patientin oder ein Patient eine Schweißchlorid-Konzentration <30 mmol/L, ist die Krankheit labordiagnostisch nicht mehr nachweisbar und es ist davon auszugehen, dass keine weiteren Schäden akkumuliert werden. Das Fortschreiten der Krankheit wird somit höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten. Weiterhin zeigt eine Studie, dass gesunde Genträger mit nur einer Mutation im Vergleich zu gesunden Menschen ohne CF-verursachende Mutation das gleiche Gesamtüberleben und keine Einschränkung der Lungenfunktion aufweisen (106). Das Erreichen eines Schweißchlorid-Werts, der im Bereich eines gesunden Genträgers (<30 mmol/L) liegt, ist demnach eindeutig patientenrelevant. Eine ähnliche Bedeutung hat das Erreichen einer Schweißchlorid-Konzentration von <60 mmol/L. Beim Unterschreiten des Schwellenwerts von 60 mmol/L wird zunächst einmal keine CF-Diagnose gestellt, da die CF labordiagnostisch nicht eindeutig festgestellt werden und die Person symptomfrei sein kann. Lediglich beim Auftreten von klinischen Symptomen und der Bestätigung des Vorliegens einer CF durch weitere diagnostische Parameter wird eine Behandlung eingeleitet.

Auch der G-BA hat in früheren Verfahren den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt. Der G-BA führt aus, dass die Schweißchlorid-Konzentrationen „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.“ (5, 97, 107-110).

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch in anderen Indikationen ein allgemein anerkannter diagnostischer Marker als validierter klinischer Prädiktor für die Wirksamkeit einer Therapie vom G-BA anerkannt wird. Als Beispiel ist hier die Indikation chronische Hepatitis C zu nennen, in der erstmals 2012 der Endpunkt „dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“ als patientenrelevant anerkannt wurde (111). Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes sowie dessen Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens wurde kürzlich in den Nutzenbewertungen von Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir vom G-BA erneut bestätigt (112, 113). Wie bei der Messung des Schweißchlorids im Anwendungsgebiet CF wird im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C der Nachweis von HCV-RNA im Blut herangezogen, um die Erkrankung zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. Sowohl bei einer Schweißchlorid-Konzentration von <30 mmol/L bzw. <60 mmol/L im Anwendungsgebiet CF als auch beim Eintreten von SVR im Anwendungsgebiet chronische

Hepatitis C ist die Erkrankung anhand des Schwellenwerts bzw. der Nachweisgrenze labordiagnostisch nicht mehr nachzuweisen bzw. nicht sicher zu diagnostizieren.

Ein weiteres Beispiel für einen patientenrelevanten Endpunkt, der anhand von diagnostischen Parametern erhoben wird, ist die Messung der Nierenfunktion anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der in verschiedenen Anwendungsgebieten zur Anwendung kommt (z. B. bei der Desensibilisierung bei Nierentransplantation). Die eGFR dient als Determinante für die Einteilung in Stadien der chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD). Der Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, welches als $eGFR < 30 \text{ mL}/1,73 \text{ m}^2$ definiert ist, wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen. Die eGFR ist dabei ein diagnostischer Parameter für die Beurteilung der Krankheitsschwere, unterteilt durch die CKD-Stadien (114). Damit wird das Unterschreiten eines validen Schwellenwertes eines diagnostischen Parameters als patientenrelevant anerkannt. Wie oben beschrieben wird auch bei einer Schweißchlorid-Konzentration von $< 30 \text{ mmol/L}$ keine CF-Diagnose gestellt und keine CF-Behandlung eingeleitet. Für CF-Patientinnen und -Patienten bedeutet das Erreichen einer Schweißchlorid-Konzentration von $< 30 \text{ mmol/L}$ unter Therapie außerdem höchstwahrscheinlich ein vollständiges Aufhalten des Fortschreitens der Erkrankung, da der Basisdefekt auf das Niveau von gesunden Genträgern korrigiert werden kann. Ähnliches gilt für das Unterschreiten eines Schweißchlorid-Werts von 60 mmol/L , da die CF auch in diesem Fall labordiagnostisch nicht eindeutig festgestellt werden kann. In diesem Fall gilt nur beim Nachweis von zwei CF verursachenden Mutationen die Diagnose als gesichert und eine CF-spezifische Behandlung wird eingeleitet.

Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) erfolgte in der Studie VX21-445-124 zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung und Interpretation an ein Zentrallabor verschickt und die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmung im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.3.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Studie Burgel et al. (2024) findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.

Pulmonale Exazerbationen

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Tod (18, 20-22). Jede Exazerbation steigert das Risiko einer weiteren Exazerbation (20, 115). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (116). Die Häufigkeit dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden (18). Um die Lungenfunktion zu erhalten und irreversible Schäden zu vermeiden, ist somit ein möglichst früher Therapiebeginn essenziell.

Im Rahmen vergangener Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren) (4, 5, 9, 97)) und zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (117), bzw. von 6 bis 11 Jahren (8) wurden pulmonale Exazerbationen vom G-BA als patientenrelevant anerkannt. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer früheren G-BA-Beratung zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (92).

In der Studie VX21-445-124 war eine pulmonale Exazerbation definiert als ein neues Ereignis von mindestens vier der folgenden Anzeichen/Symptome, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums (Auswurf)
- Neue oder verstärkte Hämoptysen (Bluthusten)
- Verstärkter Husten
- Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
- Unwohlsein, Müdigkeit oder Lethargie
- Fieber >38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10%
- Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung

Die folgenden Endpunkte werden im Rahmen der pulmonalen Exazerbation betrachtet:

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
- Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.

In der Studie VX22-CFD-016 war eine pulmonale Exazerbation definiert als Aufzeichnung einer i. v. Antibiotikatherapie zu Hause oder im Krankenhaus. Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in den Studien HEOR-23-445-014 und Cromwell et al. (2024) findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.

Hospitalisierung

Hospitalisierungen sind die Folge schwerwiegender Verschlechterungen des Gesundheitszustands und unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant. Ein Krankenhausaufenthalt ist für die Patientinnen und Patienten ein einschneidendes Ereignis und macht es ihnen unmöglich, am Alltag und am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Studie VX20-CFD-007 findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.5.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei dem Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustands anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (118, 119) und in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird (120-124).

Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (118, 125-127). Auch der G-BA hat den CFQ-R bereits zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation CF herangezogen (4).

In der Studie VX21-445-124 sollten die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 16, 24, bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.

Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten. Insgesamt wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R in der Studie verwendet:

- CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren
- CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren
- CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren
- CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren).

Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre, 12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für jugendliche bzw. erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden im Folgenden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet.

Anhand des Fragebogens wurden insgesamt 13 Domänen abgefragt: acht Domänen [gepoolte Patienten-Version], vier Domänen [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] bzw. elf Domänen [Eltern-Version].

Im Abschnitt zur Symptomatik werden die Ergebnisse der Domänen zur Morbidität des CFQ-R dargestellt:

- Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
- Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
- Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.5.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.6.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen sowohl degenerative physiologische Veränderungen als auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patientinnen und Patienten als auch bei deren Betreuerinnen und Betreuer und Angehörigen (128, 129). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (130, 131). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (119).

Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus einer entsprechenden Erhebung wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten vermitteln (127). Dementsprechend hat der G-BA den CFQ-R bereits zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation CF herangezogen (4).

In der Studie VX21-445-124 sollten die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 16, 24, bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.

Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten. Insgesamt wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R in der Studie verwendet:

- CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren
- CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren
- CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren
- CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren).

Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre, 12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für Jugendliche bzw. Erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden im Folgenden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet.

Anhand des Fragebogens wurden insgesamt 13 Domänen abgefragt: acht Domänen [gepoolte Patienten-Version], vier Domänen [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] bzw. elf Domänen [Eltern-Version].

Im Abschnitt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Ergebnisse folgender Domänen des CFQ-R dargestellt:

- Körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
- Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
- Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
- Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version]
- Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]
- Körperbild [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
- Essstörungen [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
- Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]
- Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version]
- Schulaktivitäten [Eltern-Version]

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.6

Mortalität

Anzahl der Todesfälle innerhalb der Behandlungsphase

In der Studie VX21-445-124 und in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wird der Anteil der Patientinnen und Patienten dargestellt, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers verursachte, bzw. bei denen ein Behandlungs-/Studienabbruch aufgrund von Tod eintrat.

In den Studien VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014 und Cromwell et al. (2024) werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - Häufige SUE nach SOC und PT
 - Häufige schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse
 - Erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das nicht zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählt und ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.

Zusätzlich zu den allgemeinen UE werden SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, als Gesamtrate sowie getrennt nach SOC bzw. PT betrachtet.

Die Darstellung dieser Ereignisse auf SOC- bzw. PT-Ebene dient dazu, einen vergleichenden Überblick über das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zu ermöglichen.

UE wurden im Rahmen der Studiaauswertung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 26.0, nach SOC und PT kodiert.

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

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

Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung der Prüffärztin oder des Prüfarztes. Grad 3 entspricht dem Schweregrad „schwer“, Grad 4 „potenziell lebensbedrohlich“ und bei UE von Grad 5 steht der Tod in (zeitlichem) Zusammenhang mit dessen Auftreten.

Dargestellte Effektschätzer

Studie VX21-455-124

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils das relative Risiko (RR) inklusive des zugehörigen 95%-KI und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) jeweils inkl. 95%-KI und p-Wert angegeben. Für binäre Analysen der Wirksamkeitsendpunkte werden zur Berechnung des RR, OR und RD ein generalisiertes lineares Modell (GLM) verwendet mit den Kovariablen Behandlung, FEV₁% zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 Restfunktion [RF]-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Zur Berechnung des RR wird dabei ein log-Link verwendet, zur Berechnung des OR ein logit-Link und zur Berechnung der RD die natürliche Linkfunktion. Für Endpunkte der Sicherheit/Verträglichkeit werden keine GLM verwendet, die Schätzer werden anhand einer 2x2-Kontingenztafel berechnet. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand des RR statt.

Für kontinuierliche Endpunkte wird der Behandlungseffekt anhand der Differenz der Least Squares (LS) MW als Ergebnis eines Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine „compound symmetry“-Kovarianzstruktur verwendet. Ergänzend werden die deskriptiven mittleren Werte zu Baseline, zu Woche 24 sowie die mittleren Änderungen (jeweils inklusive SD) zwischen Studienbeginn und -ende innerhalb der beiden Studienarme berichtet. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für kontinuierliche Endpunkte die Behandlungseffekte mit Hilfe des korrigierten Hedges' g (berechnet aus dem LS-Schätzer der Mittelwerts-Differenz und der gepoolten SD) quantifiziert. Ein Effekt wird als klinisch relevant angesehen, wenn die untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2) (132).

In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Für die Domänen zur Eltern-Version des CFQ-R wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für die Endpunkte absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%), absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration, absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands, Symptomatik anhand des CFQ-R und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R werden Analysen über 24 Wochen dargestellt. Für die Endpunkte absolute Veränderung der

Lungenfunktion (FEV₁%) und absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Für die Endpunkte absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands, Symptomatik anhand des CFQ-R und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen.

Für kontinuierliche Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zusätzlich der grafische Verlauf während der Studiendauer dargestellt.

Für Ereigniszeitanalysen werden pro Studienarm die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse einbezogen werden, dargestellt inkl. der medianen Zeit und des Hazard Ratios (HR). Das HR wird mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet mit einer Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht und dem Alter der Patientinnen und Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt gemeinsam für beide Dosierungen.

Studie VX21-445-125

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der einarmigen Studie VX21-445-125, der Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124, dargestellt. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden jeweils die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt. Die Analyse der pulmonalen Exazerbationen erfolgt mittels eines negativen binominalen Regressionsmodells mit einer Adjustierung nach Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation).

Kontinuierliche Endpunkte werden mittels LS-Schätzung als Ergebnisse eines MMRM-Modells berichtet. In das MMRM-Modell geht die Behandlung der Studie VX21-445-124, die Visite und die Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte in das Modell ein. Eine Adjustierung erfolgt nach Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen. Für die Analyse der Endpunkte BMI z-Score und Körpergewicht z-Score (für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) erfolgt keine Adjustierung nach Alter zu Screening.

Für kontinuierliche Endpunkte wird die Veränderung während der Hauptstudie VX21-445-124 und der Verlängerungsstudie VX21-445-125 grafisch dargestellt.

Die eingeschlossene Studie beinhaltet zwei unterschiedliche Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels. Die zwei Dosierungen resultieren aus den Vorgaben der Dosisanpassung nach dem Körpergewicht und dem Alter der Patientinnen und Patienten. Die Darstellung der Effektschätzer erfolgt gemeinsam für beide Dosierungen.

Studie VX22-CFD-016

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie VX22-CFD-016 dargestellt.

Für dichotome Endpunkte (pulmonale Exazerbationen) werden jeweils die Anteile der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, die Gesamtzahl an Ereignissen, die Gesamtzahl an Jahren sowie die annualisierten Ereignisraten inkl. 95%-KI aufgeführt. Die Ereignisraten werden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse durch die Gesamtexpositionszeit aller in Frage kommenden Patientinnen und Patienten geteilt wird.

Die annualisierte Ereignisrate der pulmonalen Exazerbationen wird für die gesamte Prä-Initiierungsphase sowie getrennt für die prä-pandemische Phase, die pandemische Baseline-Phase und die Follow-Up-Phase berechnet (siehe Abbildung 4-1). Zusätzlich wird die jährliche Ereignisrate inkl. 95%-KI der Follow-Up-Phase im Vergleich zur Prä-Initiierungsphase, für die Follow-Up-Phase im Vergleich zur prä-pandemischen Phase und für die Follow-Up-Phase im Vergleich zur pandemischen Phase dargestellt. Patientinnen und Patienten, die keine Daten zur prä-pandemischen Baseline-Phase haben, tragen nicht zur Schätzung der Ereignisrate für die prä-pandemische Phase bei. Ebenso tragen Patientinnen und Patienten, die keine Daten zur pandemischen Baseline-Phase haben, nicht zur Schätzung der Ereignisrate für die pandemische Phase bei.

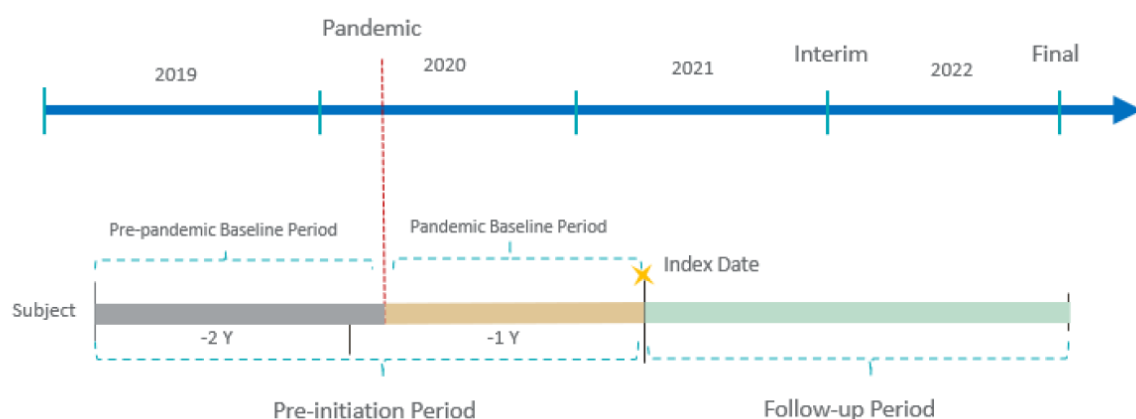


Abbildung 4-1: Analyse der pulmonalen Exazerbationen in der retrospektiven Beobachtungsstudie VX22-CFD-016

Für kontinuierliche Endpunkte (FEV₁%, BMI, Körpergewicht und jeweilige z-Scores) werden die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingehen, und der mittlere

Baseline-Wert (inklusive SD) deskriptiv dargestellt sowie die mittlere Änderung (inklusive SD) zwischen Baseline und Post-Baseline inkl. 95%-KI berichtet.

Für die Analyse des FEV₁% wird der Baseline-Wert für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller verfügbaren, in einer Klinik erhobenen Messungen innerhalb von zwölf Monaten unmittelbar vor dem Behandlungsbeginn mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Indexdatum). Die Messung am Indexdatum wird nicht in die Ableitung des Baseline-Werts einbezogen. Der Post-Baseline-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller klinischen FEV₁%-Messungen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die FEV₁%-Messungen innerhalb der vier Wochen unmittelbar nach dem Indexdatum werden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt.

Für die Analyse der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands wird der Baseline-Wert und die mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline berichtet. Der Baseline-Wert für jede Patientin und jeden Patienten war definiert als die letzte verfügbare Messung innerhalb der letzten zwölf Monate vor dem Indexdatum. Der Post-Baseline-Wert war die letzte verfügbare Messung innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die Messungen von Wachstumsparametern und des Ernährungszustands innerhalb von sechs Monaten unmittelbar nach dem Indexdatum wurden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt.

VX20-CFD-007

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie VX20-CFD-007 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie VX20-CFD-007 und VX22-CFD-016 beruhen beide auf den Daten des US CFFPR. Für die Studie VX20-CFD-007 werden ausschließlich die Endpunkte Hospitalisierung und Todesfälle in der Nutzenbewertung dargestellt, weitere in der VX20-CFD-007 aufgeführte Endpunkte werden bereits ausführlich in der Studie VX22-CFD-016 adressiert, weshalb auf eine Darstellung im Weiteren verzichtet wird.

Für den Endpunkt Hospitalisierung werden die jährlichen Risiken mit 95%-KI für jedes Nachbeobachtungsjahr und für jeweils der drei Jahre vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX dargestellt. Zusätzlich wird die mittlere Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patienten und Jahr mit 95%-KI dargestellt.

Die Todesfälle werden mittels Anzahl und prozentualem Anteil dargestellt.

HEOR-23-445-014

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie HEOR-23-445-014 dargestellt.

Für den Endpunkt FEV₁% wird der Wert zu Baseline sowie die Änderung nach 1 und 2 Jahren angegeben mittels MW und 95%-KI.

Für die Endpunkte BMI (für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre), Körpergewicht z-Score (für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre) und Körpergröße z-Score (für Patientinnen und Patienten

<18 Jahre) jeweils wird der Wert zu Baseline sowie die Änderung nach 1 und 2 Jahren angegeben mittels MW und SD.

Die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen wird inkl. 95%-KI (exakte 95%-Poisson-KI) dargestellt. Die Dauer der i. v. Antibiotikabehandlungsperioden werden jeweils angegeben mittels MW, SD, Median, Min und Max.

Die Todesfälle sowie die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation werden mittels Anzahl und prozentualem Anteil dargestellt.

Burgel et al. (2024)

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des französischen Compassionate Use-Programms (CUP) (Burgel et al. (2024)) dargestellt.

Alle Endpunkte sind als Median mit dem dazugehörigen Interquartilbereich (IQR) oder als Anzahl inkl. dem prozentualem Anteil angegeben. Die Endpunkte Schweißchlorid-Konzentration, FEV₁% und Körpergewicht wurden vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und während der Behandlung erhoben. Die Änderung wird als MW inkl. 95%-KI angegeben und mittels eines nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verglichen. Die Ergebnisse gelten als statistisch signifikant, wenn der p-Wert <0,05 ist.

Für die Endpunkte Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) und Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration erfolgt eine grafische Darstellung anhand von Box-Plots.

Cromwell et al. (2024)

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Datenanalyse Cromwell et al. (2024) dargestellt.

Für die Endpunkte FEV₁%, BMI (für Patientinnen und Patienten ≥ 20 Jahre) und BMI-Perzentil (für Patientinnen und Patienten <20 Jahre) werden der Median mit IQR vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch nach Initiierung der Therapie dargestellt. Der Behandlungseffekt wird als Änderung des MW inkl. 95%-KI angegeben. Die Berechnung erfolgt mittels eines linearen Regressionsmodells mit verallgemeinerten Schätzgleichungen und einer austauschbaren Korrelationsstruktur, bei der die Kovariablen für die Zeit seit der Verschreibung von IVA/TEZ/ELX, die Verschreibung von IVA/TEZ/ELX und der Interaktion zwischen Zeit seit der Verschreibung und Verschreibung von IVA/TEZ/ELX im Modell berücksichtigt werden.

Die Gesamtzahl der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen sowie die Personenzeit unter Risiko vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX als auch nach Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX wird angegeben. Zusätzlich wird das Rate Ratio inkl. 95%-KI, wie auch das adjustierte Rate Ratio inkl. 95%-KI dargestellt. Die Berechnung des Rate Ratio und des adjustierten Rate Ratio erfolgt mittels einem negativen Binomialmodells mit der Verschreibung von IVA/TEZ/ELX als Kovariable und dem

Logarithmus der Personenzeit unter Risiko als Offset. Für die Berechnung des adjustierten Rate Ratio wurde die Kovariable Kalenderzeit mit in das Modell aufgenommen. Robuste Standardfehler wurden für die Berechnung des 95%-KI herangezogen.

Die Todesfälle werden mittels Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁸ 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 verwendet⁹ werden.

⁸ 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.

⁹ 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^{10, 8} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

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

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

Studie VX21-445-124

In der eingeschlossenen Studie VX21-445-124 waren a priori Subgruppenanalysen nach

- Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥ 18 Jahre),
- FEV₁% zu Baseline (<70 , ≥ 70) und
- Geschlecht (männlich, weiblich)

für den primären Endpunkt geplant. Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung werden nachträglich folgende Subgruppen definiert und analysiert:

- Region (Nordamerika, Europa)

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening wurde ein Trennpunkt von 18 Jahren gewählt, da es sich um die a priori Einteilung dieser Subgruppenanalyse handelt. Etwa 21% der Patientinnen und Patienten in der Studie VX21-445-124 waren unter 18 Jahre, knapp 80% waren ≥ 18 Jahre.

Für die Subgruppenanalyse nach FEV₁% zu Baseline wurde ein Trennpunkt von 70% gewählt. Der mediane FEV₁% zur Baseline lag in der Studie VX21-445-124 bei 69,2%. Die Verwendung des Trennpunktes von 70% führt daher zu einer ausgewogenen Größe der Subgruppen. Zudem wurde dieser Trennpunkt für die Subgruppenanalyse nach FEV₁% zu Baseline a priori festgelegt.

Die Studie wurde ausschließlich in Nordamerika und Europa durchgeführt. In Nordamerika wurden 7,8% der Patientinnen und Patienten behandelt, in Europa waren es 92,2%. Aufgrund des ähnlichen Versorgungskontextes innerhalb von Europa wurde die Subgruppenkategorie Europa nicht weiter nach spezifischen Ländern/Regionen unterteilt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier generell dargestellt, falls ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $p < 0,05$) vorliegt. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapiers (132) und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier. Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patientinnen oder Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Berechnung der Subgruppenergebnisse verzichtet.

Für UE, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, d. h. wenn die entsprechenden Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.1.3) hierfür erfüllt sind und das RR für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ($p < 0,05$). Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen pro SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, für die sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation zeigt (Interaktions-p-Wert $< 0,05$).

Für kontinuierliche Endpunkte wird der Interaktions-p-Wert basierend auf einem MMRM-Modell mit Behandlung, Visite, Subgruppe, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als feste Effekte, sowie des Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen berechnet. Für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening wird die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt.

Für dichotome Endpunkte der Wirksamkeit wird der Interaktions-p-Wert für das RR basierend auf einem GLM berechnet mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe sowie des Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen. Für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening wird die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt.

Für Ereigniszeitanalysen der Wirksamkeitsendpunkte wird der Interaktions-p-Wert für das HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe sowie des Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen. Für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening wird die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt.

Für die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit wird der Interaktions-p-Wert für das RR basierend auf einem GLM berechnet mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

Für die Analyse der Subgruppen selbst wird das gleiche Modell wie für die Hauptanalyse verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2), mit der Ausnahme, dass für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt wird.

VX21-445-125

Für die ergänzend herangezogene Verlängerungsstudie werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

VX22-CFD-016

In der eingeschlossenen Studie VX22-CFD-016 wurden die Subgruppenanalysen nach

- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (jegliche Vorbehandlung mit einem anderen CFTR-Modulator als Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor [zuzüglich Ivacaftor] vor dem Indexdatum) (CFTRm-naiv, CFTRm-behandelt) und
- Individuelle Mutation (für Mutationen, bei denen die Anzahl an vertretenen Patientinnen und Patienten mindestens fünf betrug)

ad hoc für den primären Endpunkt (FEV₁%) durchgeführt. Die Subgruppenanalyse erfolgte konsistent zur Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren wurde ein Trennpunkt CFTRm-naiv und CFTRm-behandelt gewählt. Insgesamt wurden 55,45% der Patientinnen und Patienten in der Studie VX22-CFD-016 mit CFTR-Modulatoren vorbehandelt und 44,08% waren CFTRm-naiv. Für zwei Patientinnen oder Patienten lag der Status zur Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren nicht vor.

Für die Subgruppenanalyse nach individueller Mutation wurden nur Mutationen gewählt, die bei fünf oder mehr Patientinnen und Patienten vertreten waren. Zu diesen Mutationen gehörten: G551D, R117H, D1152H, G85E, 3849 + 10 kbC → T, R347P, R668C, S549N, M1101K, G576A, A445E, S945L, P67L, L206W, R74W, D1270N, 2789 + 5G → A, R347H, R1066H und T1036N.

Ergänzend wurde für den Endpunkt Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands (BMI) folgende Subgruppe dargestellt:

- Alter (6-11 Jahre, ≥ 12 Jahre).

Für die Subgruppenanalysen nach Alter wurde ein Trennpunkt 6-11 Jahre und ≥ 12 Jahre gewählt. Insgesamt waren 15,64% der Patientinnen und Patienten in der Studie VX22-CFD-016 zwischen 6 und 11 Jahre und 84,36% waren ≥ 12 Jahre.

HEOR-23-445-014

Folgende Subgruppenanalyse wurde für die Studie HEOR-23-445-014 für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) durchgeführt:

- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (CFTRm-naiv, CFTRm-behandelt)
- Alter (6-11 Jahre, ≥ 12 Jahre)

Die Subgruppenanalyse erfolgte konsistent zur Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Insgesamt waren 54,4% der Patientinnen und Patienten mit CFTR-Modulatoren vorbehandelt. Im Alter von 6-11 Jahren waren 9,36% der Patientinnen und Patienten und 90,64% waren ≥ 12 Jahre.

Ergänzend wurde folgende Subgruppenanalyse für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen dargestellt:

- Alter (6-11 Jahre, ≥ 12 Jahre)

Für die a priori definierte Subgruppenanalyse individuelle Mutationen liegen keine Ergebnisse vor.

Burgel et al. (2024)

Folgende Subgruppenanalyse wurde für Burgel et al. (2024) für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%), Veränderung des Körpergewichts bzw. des Körpergewichts z-Scores und Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration durchgeführt:

- Alter (6-11 Jahre, 12-17 Jahre, ≥ 18 Jahre)

Die Subgruppenanalyse erfolgte konsistent zur Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Subgruppenanalysen nach Alter wurden die Trennpunkte 6-11 Jahre, 12-17 Jahre und ≥ 18 Jahre gewählt. Insgesamt waren 19% der Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, 18% der Patientinnen und Patienten zwischen 12-17 Jahre und 62% der Patientinnen und Patienten 18 Jahre oder älter.

VX20-CFD-007 und Cromwell et al. (2024)

Für die Studie VX20-CFD-007 wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt und für Cromwell et al. (2024) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² 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)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ 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 ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

¹¹ 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.

¹² 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.

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

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

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

sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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 wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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 4-11: 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
VX20-121-103	nein	ja	Abgeschlossen	52 Wochen	VX-121/TEZ/ Deutivacaftor IVA/TEZ/ELX +IVA
VX21-445-124	ja	ja	Abgeschlossen	24 Wochen	IVA/TEZ/ELX +IVA Placebo
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 06.03.2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX20-121-103	A3 andere Vergleichstherapie
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

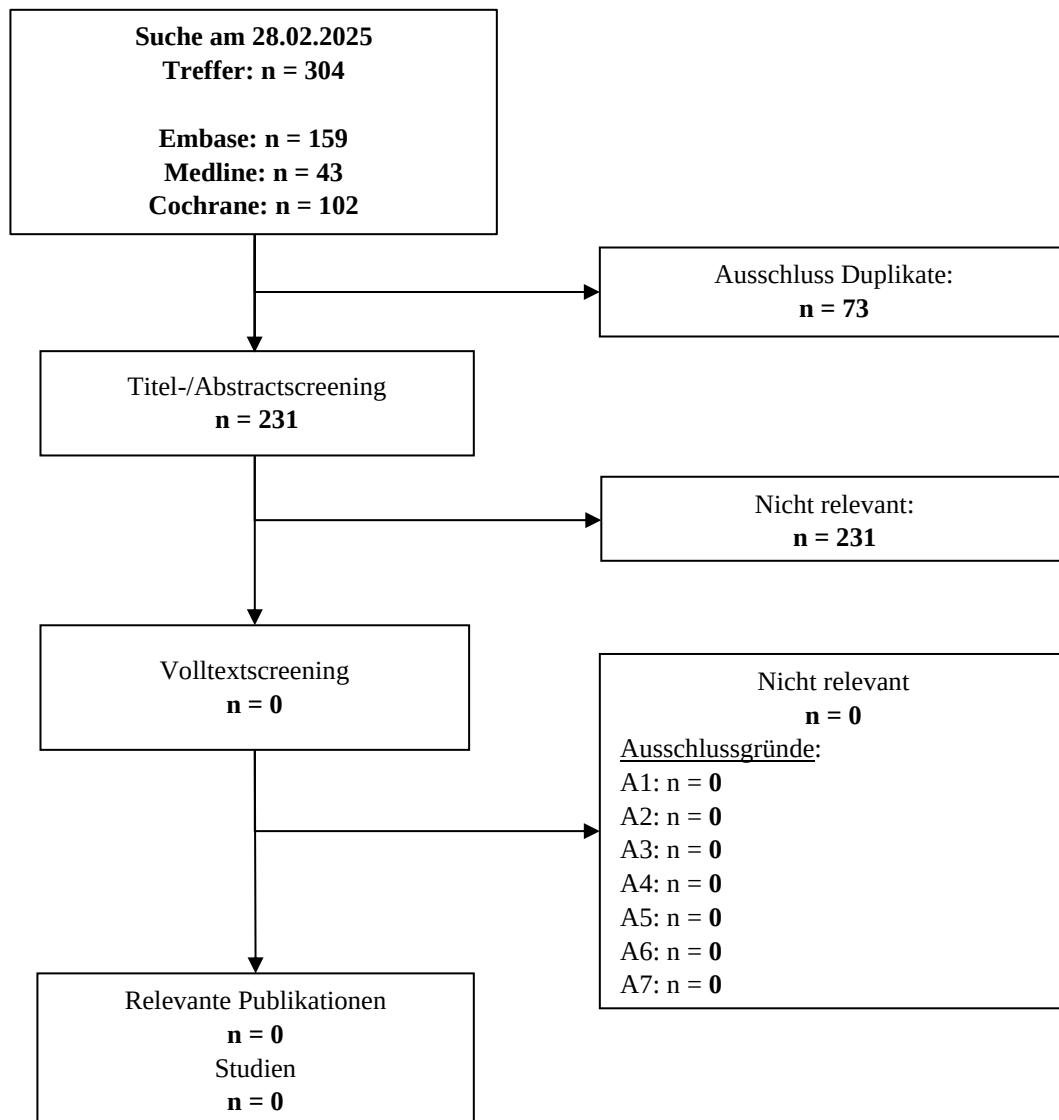


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 28.02.2025 durchgeführt und erzielte insgesamt 304 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=73) verblieben 231 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 231 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Somit verblieben keine relevanten Publikationen (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) 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 0.

[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 4-13: 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)
VX21-445-124	ClinicalTrials.gov: NCT05274269 (133) EU-CTR: 2021-005320-38 (134) ICTRP: NCT05274269 (135) EUCTR2021-005320-38-DE (136) EUCTR2021-005320-38-ES (137)	ja	nein	abgeschlossen
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 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 28.02.2025 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 4-11) 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 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 11.03.2025 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 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VX21-445-124	ja	ja	nein	ja (29)	ja (133-137)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
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 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX21-445-124	RCT, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie	Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	IVA/TEZ/ELX: (N=205) <u>≥12 Jahre:</u> 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <u>≥6 Jahre bis <12 Jahre</u> ≥30 kg: 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <30 kg: 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd Placebo: (N=102)	Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage Datenschnitt: Finale Analyse zu Woche 24	84 Zentren in Europa und Kanada 09.05.2022 – 05.07.2023	Primärer Endpunkt: FEV ₁ % Sekundäre Endpunkte: Schweißchlorid-Konzentration, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R, BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, pulmonale Exazerbationen, Sicherheit und Verträglichkeit
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29)						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IVA/TEZ/ELX	PLA	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX21-445-124	<u>≥12 Jahre:</u> 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <u>≥6 Jahre bis <12 Jahre</u> ≥30 kg: 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <30 kg: 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd	Jeweils Placebo- Tablette, oral (Anzahl/Gabe analog zu IVA/TEZ/ELX)	Behandlungsdauer 24 Wochen unter Beibehaltung der stabilen CF- Vortherapie Safety-Follow-Up: 28 Tage Verabreichung: Einnahme mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder Snack Vergessene Einnahme: Weniger als sechs Stunden: Die Patientin oder der Patient soll die versäumte Dosis so bald wie möglich nachholen und mit dem planmäßigen Zeitplan fortfahren. Mehr als sechs Stunden: Morgendosis: Die Patientin oder der Patient soll die versäumte Dosis so bald wie möglich nachholen und die abendliche Dosis nicht einnehmen. Abendddosis: Die Patientin oder der Patient soll die versäumte Dosis nicht nachholen. Die nächste planmäßige Morgendosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden. Morgen- und Abendddosis sollten nicht zur gleichen Zeit eingenommen werden.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29)			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205	PLA N=102
Geschlecht, n (%)		
männlich	92 (44,9)	50 (49,0)
weiblich	113 (55,1)	52 (51,0)
im gebärfähigen Alter ^a		
ja	93 (82,3)	37 (71,2)
nein	20 (17,7)	15 (28,8)
Alter zu Baseline [Jahre]		
MW±SD	33,3±15,9	33,9±16,4
Median [Spanne]	33,4 [6,3; 73,2]	33,5 [7,0; 87,3]
Alter zu Screening, n (%)		
<18 Jahre	44 (21,5)	20 (19,6)
≥18 Jahre	161 (78,5)	82 (80,4)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	8 (3,9)	3 (2,9)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	171 (83,4)	88 (86,3)
nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	26 (12,7)	11 (10,8)
Abstammung, n (%)		
weiß	172 (83,9)	87 (85,3)
schwarz oder afroamerikanisch	0	0
asiatisch	4 (2,0)	3 (2,9)
amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	0
hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner	0	0
andere	3 (1,5)	1 (1,0)
nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	26 (12,7)	12 (11,8)
Region, n (%)		
Nordamerika	14 (6,8)	10 (9,8)
Europa	191 (93,2)	92 (90,2)
Körpergewicht [kg]		
MW±SD	61,9±18,5	63,2±16,7
Median [Spanne]	61,5 [19,0; 109,5]	63,9 [23,6; 102,0]
Körpergewicht z-Score ^b		
n	52	26
MW±SD	-0,39±1,18	-0,29±1,15
Median [Spanne]	-0,32 [-4,44; 1,63]	-0,01 [-2,37; 1,80]

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205	PLA N=102
Körpergröße [cm] MW±SD Median [Spanne]	164,2±14,7 165,5 [116,5; 191,0]	166,2±13,6 168,9 [118,0; 187,0]
Körpergröße z-Score ^b n MW±SD Median [Spanne]	52 -0,21±1,20 NA	26 -0,18±1,22 NA
BMI [kg/m²] MW±SD Median [Spanne]	22,45±4,60 21,85 [13,38; 38,32]	22,48±4,16 22,17 [13,86; 38,87]
BMI z-Score ^b n MW±SD Median [Spanne]	52 -0,34±1,04 -0,35 [-2,68; 1,79]	26 -0,22±1,01 -0,21 [-2,58; 1,63]
FEV ₁ % MW±SD Median [Spanne]	67,5±17,6 69,5 [35,8; 108,7]	68,1±18,1 69,2 [34,0; 107,6]
FEV ₁ % Kategorie zu Screening Visite, n (%) <70 ≥70	100 (48,8) 105 (51,2)	50 (49,0) 52 (51,0)
FEV ₁ % Kategorie zu Baseline, n (%) <40 ≥40 bis <70 ≥70 bis ≤90 >90	5 (2,4) 99 (48,3) 78 (38,0) 23 (11,2)	5 (4,9) 47 (46,1) 38 (37,3) 12 (11,8)
CFTR-Mutationsgruppe, n (%) ≥1 RF-ähnliche Mutation Keine RF-ähnliche Mutation	151 (73,7) 54 (26,3)	74 (72,5) 28 (27,5)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L] n MW±SD Median [Spanne]	202 79,5±26,9 89,5 [10,0; 126,0]	100 75,2±28,7 79,5 [13,0; 133,0]
CFQ-R Atemwegsdomäne zu Baseline (Patienten-Version) n MW±SD Median [Spanne]	202 64,1±20,7 66,7 [11,1; 100,0]	102 65,8±21,3 72,2 [0,0; 100,0]

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205	PLA N=102
Vorbehandlung mit Dornase alfa ^c , n (%)		
ja	125 (61,0)	56 (54,9)
nein	80 (39,0)	46 (45,1)
Vorbehandlung mit Azithromycin ^c , n (%)		
ja	75 (36,6)	38 (37,3)
nein	130 (63,4)	64 (62,7)
Vorbehandlung mit inhalativen Antibiotika ^c , n (%)		
ja	81 (39,5)	36 (35,3)
nein	124 (60,5)	66 (64,7)
Vorbehandlung mit Bronchodilatoren ^c , n (%)		
ja	172 (83,9)	79 (77,5)
nein	33 (16,1)	23 (22,5)
Inhalation von Bronchodilatoren ^c in Vortherapie, n (%)		
ja	78 (76,5)	172 (83,9)
nein	24 (23,5)	33 (16,1)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung ^c in der Vortherapie, n (%)		
ja	91 (44,4)	53 (52,0)
nein	114 (55,6)	49 (48,0)
Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n (%)		
positiv	97 (47,3)	50 (49,0)
negativ	108 (52,7)	52 (51,0)
a: Der prozentuale Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter basiert auf der Anzahl an Frauen im FAS. b: Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre zu Baseline. c: Es sind Medikamente eingeschlossen, die 56 Tage vor der ersten Gabe von IVA/TEZ/ELX verabreicht wurden. NA: Keine Angaben Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.1.3 und Tabelle 14.1.4 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 2.1.8 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)		

Tabelle 4-19: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Antibiotika		
Laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn, N1	205	102
keine Antibiotikatherapie	83 (40,49)	49 (48,04)
1 Antibiotikatherapie	73 (35,61)	30 (29,41)
≥2 Antibiotikatherapien	49 (23,90)	23 (22,55)
≥1 i. v. Antibiotikatherapie	1 (0,49)	0
Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24, N1	197	102
keine Antibiotikatherapie	86 (43,65)	46 (45,10)
1 Antibiotikatherapie	69 (35,03)	29 (28,43)
≥2 Antibiotikatherapien	42 (21,32)	27 (26,47)
≥1 i. v. Antibiotikatherapie	1 (0,51)	0
Antibiotikatherapie während der Studie alle Patientinnen und Patienten, N2	205	102
keine Antibiotikatherapie	45 (21,95)	17 (16,67)
1-3 Antibiotikatherapien	118 (57,56)	46 (45,10)
≥4 Antibiotikatherapien	42 (20,49)	39 (38,24)
keine i. v. Antibiotikatherapie	190 (92,68)	83 (81,37)
1 i. v. Antibiotikatherapie	4 (1,95)	0
≥2 i. v. Antibiotikatherapie	11 (5,37)	19 (18,63)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Antibiotikatherapie während der Studie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen, N2	83	49
keine Antibiotikatherapie	45 (54,22)	17 (34,69)
1-3 Antibiotikatherapien	32 (38,55)	23 (46,94)
≥4 Antibiotikatherapien	6 (7,23)	9 (18,37)
keine i. v. Antibiotikatherapie	75 (90,36)	43 (87,76)
1 i. v. Antibiotikatherapie	2 (2,41)	0
≥2 i. v. Antibiotikatherapie	6 (7,23)	6 (12,24)
Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ und „Mittel gegen Mykobakterien“. Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral, oder inhalativ. Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus. Die laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. Die laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24 bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt. N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Antibiotikatherapie während der Studie bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis. N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1 und Tabelle 1.2.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138).		

Tabelle 4-20: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124)
– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Physiotherapie		
Laufende Physiotherapie zu Studienbeginn, N1	205	102
keine Physiotherapie	138 (67,32)	65 (63,73)
1 Physiotherapie	62 (30,24)	31 (30,39)
≥2 Physiotherapien	5 (2,44)	6 (5,88)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Laufende Physiotherapie zu Woche 24, N1	197	102
keine Physiotherapie	132 (67,01)	65 (63,73)
1 Physiotherapie	61 (30,96)	31 (30,39)
≥2 Physiotherapien	4 (2,03)	6 (5,88)
Physiotherapie während der Studie alle Patientinnen und Patienten, N2	205	102
keine Physiotherapie	137 (66,83)	65 (63,73)
1 Physiotherapie	63 (30,73)	30 (29,41)
≥2 Physiotherapien	5 (2,44)	7 (6,86)
Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Physiotherapie bekamen, N2	138	65
keine Physiotherapie	137 (99,28)	65 (100,00)
1 Physiotherapie	1 (0,72)	0
≥2 Physiotherapien	0	0
Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“. Die laufende Physiotherapie zu Studienbeginn ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und deren Enddatum ≥Datum der ersten Dosis ist oder Enddatum fehlt. Die laufende Physiotherapie zu Woche 24 ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der Visite zu Woche 24 liegt und deren Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 ist oder Enddatum fehlt. N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis. N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.3.1 und Tabelle 1.3.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)		

Tabelle 4-21: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Inhalative Medikation insgesamt		
Laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn, N1	205	102
keine inhalative Medikation	18 (8,78)	12 (11,76)
1 inhalative Medikation	24 (11,71)	17 (16,67)
≥2 inhalative Medikation	163 (79,51)	73 (71,57)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Laufende inhalative Medikation Woche 24, N1	197	102
keine inhalative Medikation	19 (9,64)	12 (11,76)
1 inhalative Medikation	19 (9,64)	18 (17,65)
≥2 inhalative Medikation	159 (80,71)	72 (70,59)
Inhalative Medikation während der Studie alle Patientinnen und Patienten, N2	205	102
keine inhalative Medikation	17 (8,29)	11 (10,78)
1 inhalative Medikation	21 (10,24)	17 (16,67)
≥2 inhalative Medikation	167 (81,46)	74 (72,55)
Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine inhalative Medikation bekamen, N2	18	12
keine inhalative Medikation	17 (94,44)	11 (91,67)
1 inhalative Medikation	0	1 (8,33)
≥2 inhalative Medikation	1 (5,56)	0
Mukolytika		
Laufende Mukolytika zu Studienbeginn, N1	205	102
keine Mukolytika	54 (26,34)	27 (26,47)
1 Mukolytika	79 (38,54)	39 (38,24)
≥2 Mukolytika	72 (35,12)	36 (35,29)
Laufende Mukolytika Woche 24, N1	197	102
keine Mukolytika	54 (27,41)	26 (25,49)
1 Mukolytika	75 (38,07)	40 (39,22)
≥2 Mukolytika	68 (34,52)	36 (35,29)
Mukolytika während der Studie alle Patientinnen und Patienten, N2	205	102
keine Mukolytika	53 (25,85)	25 (24,51)
1 Mukolytika	75 (36,59)	41 (40,20)
≥2 Mukolytika	77 (37,56)	36 (35,29)
Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Mukolytika bekamen, N2	54	27
keine Mukolytika	53 (98,15)	25 (92,59)
1 Mukolytika	0	2 (7,41)
≥2 Mukolytika	1 (1,85)	0
Bronchodilatoren		
Bronchodilatoren zu Studienbeginn, N1	205	102
keine Bronchodilatoren	31 (15,12)	24 (23,53)
1 Bronchodilatator	78 (38,05)	28 (27,45)
≥2 Bronchodilatoren	96 (46,83)	50 (49,02)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Bronchodilatoren Woche 24, N1	197	102
keine Bronchodilatoren	32 (16,24)	23 (22,55)
1 Bronchodilatator	72 (36,55)	30 (29,41)
≥2 Bronchodilatoren	93 (47,21)	49 (48,04)
Bronchodilatoren während der Studie alle Patientinnen und Patienten, N2	205	102
keine Bronchodilatoren	29 (14,15)	22 (21,57)
1 Bronchodilatator	74 (36,10)	24 (23,53)
≥2 Bronchodilatoren	102 (49,76)	56 (54,90)
Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Bronchodilatoren bekamen, N2	31	24
keine Bronchodilatoren	29 (93,55)	22 (91,67)
1 Bronchodilatator	1 (3,23)	1 (4,17)
≥2 Bronchodilatoren	1 (3,23)	1 (4,17)
Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03xx). Außerdem muss der Verabreichungsweg „respiratorisch (inhalativ)“ sein. Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Studienbeginn bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. Die laufende inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren zu Woche 24 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt. N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Inhalative Medikation/Mukolytika/Bronchodilatoren während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis. N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.4.1, Tabelle 1.4.2, Tabelle 1.4.3, Tabelle 1.4.4, Tabelle 1.4.5 und Tabelle 1.4.6 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)		

Tabelle 4-22: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn, N1	205	102
keine CF-bezogene Medikation	10 (4,88)	0
1 CF-bezogene Medikation	5 (2,44)	14 (13,73)
2 CF-bezogene Medikation	23 (11,22)	12 (11,76)
3 CF-bezogene Medikation	19 (9,27)	9 (8,82)
4 CF-bezogene Medikation	36 (17,56)	19 (18,63)
≥5 CF-bezogene Medikation	112 (54,63)	48 (47,06)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24, N1	197	102
keine CF-bezogene Medikation	12 (6,09)	1 (0,98)
1 CF-bezogene Medikation	3 (1,52)	8 (7,84)
2 CF-bezogene Medikation	19 (9,64)	14 (13,73)
3 CF-bezogene Medikation	21 (10,66)	12 (11,76)
4 CF-bezogene Medikation	35 (17,77)	16 (15,69)
≥5 CF-bezogene Medikation	107 (54,31)	51 (50,00)
CF-bezogene Medikation ist definiert als • ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“ • oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“; • oder ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“. Außerdem muss der Verabreichungsweg für „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“ und „Mukolytika“ jeweils „respiratorisch (inhalativ)“ sein, für „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ muss der Verabreichungsweg „intramuskulär“, „intravenös“, „intravenöser Bolus“, „nasal“, „oral“ oder „respiratorisch (inhalativ)“ sein. Die laufende CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn bezieht sich auf CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt. N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten, bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.5.1 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)		

Tabelle 4-23: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Studie VX21-445-124) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Beobachtungsdauern in Wochen		
Gesamte Beobachtungsdauer MW±SD Median [Spanne]	23,76±2,57 24,14 [6,57; 28,86]	24,26±0,65 24,14 [22,71; 28,00]
FEV ₁ % MW±SD Median [Spanne]	20,94±7,16 24,00 [-3,86 ^a ; 28,86]	22,52±5,46 24,14 [-3,86 ^a ; 26,00]
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L) MW±SD Median [Spanne]	22,64±4,75 24,14 [0,14; 28,00]	23,90±1,69 24,14 [15,86; 26,29]
BMI (kg/m ²) MW±SD Median [Spanne]	23,68±2,63 24,14 [6,57; 28,86]	24,22±0,53 24,14 [22,71; 26,29]
BMI z-Score n MW±SD Median [Spanne]	52 23,31±2,99 24,14 [7,71; 25,29]	26 23,38±3,51 24,14 [8,29; 26,00]
Körpergewicht (kg) MW±SD Median [Spanne]	23,68±2,63 24,14 [6,57; 28,86]	24,22±0,53 24,14 [22,71; 26,29]
Körpergewicht z-Score n MW±SD Median [Spanne]	52 23,31±2,99 24,14 [7,71; 25,29]	26 23,38±3,51 24,14 [8,29; 26,00]
Körpergröße z-Score n MW±SD Median [Spanne]	52 23,31±2,99 24,14 [7,71; 25,29]	26 22,91±5,72 24,14 [-3,86 ^a ; 26,00]
CFQ-R MW±SD Median [Spanne]	23,69±2,68 24,14 [6,57; 28,86]	24,22±0,53 24,14 [22,71; 26,29]
Pulmonale Exazerbationen MW±SD Median [Spanne]	23,73±2,53 24,14 [6,57; 28,00]	24,26±0,65 24,14 [22,71; 28,00]

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX N=205 n (%)	PLA N=102 n (%)
Sicherheit/Verträglichkeit MW±SD Median [Spanne]	 23,71±2,79 24,14 [5,57; 28,29]	 24,26±0,65 24,14 [22,71; 28,00]
a: Für Patientinnen und Patienten liegt eine negative Behandlungsdauer vor, da die Daten zu Screening Visite anstelle zu Baseline erhoben wurden. Die Beobachtungsdauer (in Wochen) ist definiert als (Datum der letzten Beobachtung – Datum der Randomisierung + 1) / 7. Für den Endpunkt FEV₁% wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der akzeptierten Ergebnisse abgeleitet. Für den Endpunkt Schweißchlorid-Konzentration wird die Beobachtungsdauer aus den Daten der auswertbaren Ergebnisse abgeleitet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.1.1 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)		

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.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit. Im Folgenden wird die Studie VX21-445-124 beschrieben, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert und daher als relevante Studie eingeschlossen wurde.

Studie VX21-445-124

Die Studie VX21-445-124 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis von 2:1 (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]: Placebo) auf beide Studienarme verteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach FEV₁% zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation).

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen und die Studie VX21-445-124 wurde im Zeitraum vom 09.05.2022 bis 05.07.2023 durchgeführt. Die Behandlung in der Interventionsgruppe erfolgte mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gewichts- und altersabhängig. Patientinnen und Patienten ≥12 Jahre erhielten 150 mg Ivacaftor (q12h), 100 mg Tezacaftor (qd) und 200 mg Elexacaftor (qd). Patientinnen und Patienten ≥6 Jahre bis <12 Jahre und ≥30 kg erhielten ebenfalls 150 mg Ivacaftor (q12h), 100 mg Tezacaftor (qd) und 200 mg Elexacaftor (qd). Patientinnen und Patienten ≥6 Jahre bis <12 Jahre und <30 kg erhielten 75 mg Ivacaftor (q12h), 50 mg Tezacaftor (qd) und 100 mg Elexacaftor (qd). Diese verwendete, gewichts- und altersabhängige Dosierung entspricht der Zulassung. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die in die Vergleichsgruppe randomisiert wurden, erhielten Placebo. Die Anzahl an Tabletten pro Tag entsprach der Anzahl in der Interventionsgruppe.

Es wurden die Endpunkte FEV₁%, Wachstumsparameter/Ernährungszustand, Schweißchlorid-Konzentration, pulmonale Exazerbationen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R, Anzahl der Todesfälle sowie UE erhoben.

Studienpopulation und Zielpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX21-445-124 umfasst Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Die Patientinnen und Patienten sollten keine der folgenden Mutationen aufweisen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H), jedoch mindestens eine der folgenden CF-verursachenden¹⁹ Mutationen (RF-ähnliche Mutation: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, R1066H, D1152H; MF-ähnliche Mutation: G85E, R347P, L1077P, M1101K). Diese 17 Mutationen bilden die Mehrheit der CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland sowie in Europa ab (139, 140) und können auf Grundlage der bekannten Pathophysiologie und des gemeinsamen zugrunde liegenden Krankheitsmechanismus als repräsentativ für die Gesamtheit der Nicht-Klasse-I-Mutationen des Anwendungsgebiets angesehen werden (141). Innerhalb der deutschen Bevölkerung decken sie mit 208 GKV-Patientinnen und -Patienten ca. 55% des AWG A ab (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.4). Der Einschluss aller Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, war nicht durchführbar (140). Viele dieser Mutationen sind dabei so selten, dass auch nach Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) keine Patientinnen und Patienten mit diesen Mutationen in den US-amerikanischen Registerstudien enthalten waren. Auch in der vorgelegten Registeranfrage

¹⁹ Die Studie VX21-445-124 enthält auch Patientinnen und Patienten mit der Mutation L997F, die im Rahmen des Zulassungsprozesses als nicht-CF-verursachend klassifiziert wurde.

beim Deutschen Mukoviszidose-Register zeigte sich, dass nur für 78 der 506 Mutationen Patientinnen und Patienten vorhanden sind (139). Hingegen ermöglichte der Einschluss der 17 häufigsten Mutationen die Analyse von Subgruppen auf Mutationslevel. Diese erwiesen sich als konsistent mit der Gesamtheit der Studienpopulation und bestätigen die Übertragbarkeit von Ergebnissen auf die Gesamtheit der Nicht-Klasse-I-Mutationen des Anwendungsgebiets (41). In der Studie wurden 307 Teilnehmer und Teilnehmerinnen in 84 Zentren in Europa und Kanada rekrutiert.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie VX21-445-124 waren zu Baseline im Mittel 33,5 Jahre alt und 20,8% waren jünger als 18 Jahre. Der Anteil an weiblichen Patientinnen lag bei 53,7%. 84,4% der Patientinnen und Patienten waren weißer Abstammung und stammten aus Europa und Kanada, wobei 12,4% aus Deutschland waren.

88,6% der Patientinnen und Patienten wiesen zu Baseline einen FEV₁% von kleiner oder gleich 90% auf, wovon 48,9% zur Screening-Visite einen FEV₁% von kleiner 70% hatten (29). Die Schweißchlorid-Konzentration lag im Mittel bei 78,1 mmol/L und die CFQ-R Atemwegsdomäne lag im Mittel bei 64,7 Punkten. Der Großteil der Patientinnen und Patienten wurde bereits mit Dornase alpha (59,0%) und (inhalativen) Bronchodilatoren (81,4%) vorbehandelt.

Des Weiteren wies die Studienpopulation zu Baseline im Mittel einen BMI von 22,46 kg/m², eine Größe von 164,8 cm und ein Gewicht von 62,4 kg auf. Der BMI z-Score, welcher für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre relevant ist, wies zu Baseline im Mittel einen Wert von -0,30 auf. Der Körpergewicht z-Score lag bei -0,36.

Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand der Full Analysis Set (FAS)-Population, welche alle Patientinnen und Patienten umfasst, die für den Einschluss geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat.

Studien- und Therapieabbrüche

In Studie VX21-445-124 schlossen 299 der 307 Patientinnen und Patienten die Studie ab. Drei Patientinnen oder Patienten brachen die Studie aufgrund eines UE ab, zwei aufgrund der Rücknahme der Einwilligung, zwei aufgrund sonstiger Gründe und eine weitere Person aufgrund von Tod. Die Todesursache war ein Adenokarzinom der Lunge, das nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht. Von den 307 Patientinnen und Patienten brachen neun die Therapie vorzeitig ab.

Begleitbehandlungen

Angaben zu Begleitbehandlungen sind in Tabelle 4-19 bis Tabelle 4-22 dargestellt.

Zu Studienbeginn bestand bei 60,0% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm und bei 52,0% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm mindestens eine laufende Antibiotikatherapie; zu Woche 24

waren es 56,9% im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bzw. 54,9% im Placebo-Arm.

Bei 32,7% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bzw. 36,3% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm wurde mindestens eine bei Studienbeginn laufende Physiotherapie dokumentiert. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit laufender Physiotherapie zu Woche 24 blieb im Vergleich zu Studienbeginn konstant.

Inhalative Medikation erhielten zu Studienbeginn 91,2% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bzw. 88,2% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm. Während der Studie blieb dieser Anteil größtenteils unverändert. Etwa drei Viertel der Patientinnen und Patienten erhielt zu Studienbeginn eine laufende Mukolytika-Therapie (auch hier größtenteils unveränderter Anteil zu Woche 24). Eine laufende Therapie mit Bronchodilatoren erhielten zu Studienbeginn 84,9% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bzw. 76,5% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm. Auch hier blieben die Werte zu Woche 24 größtenteils stabil.

Die zuvor beschriebenen Daten zeigen, dass in der Studie VX21-445-124 die zVT BSC adäquat umgesetzt wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt betrachtet wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX21-445-124 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Die Nicht-Klasse-I-Mutationen der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechen den Mutationen bei der Mehrheit der CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation (139). Der überwiegende Anteil der CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren ohne F508del-Mutation im CFTR-Gen war weißer Abstammung (84,4%) und die Studienpopulation bestand zu 12,4% aus deutschen Patientinnen und Patienten. Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren mit ähnlichem Versorgungskontext. Auch die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland erfolgt in spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen. Im Rahmen der Studie wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Basistherapie der Patientinnen und Patienten verabreicht (siehe Tabelle 4-19 bis Tabelle 4-22); dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (142). Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-24: 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			
VX21-445-124	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, bei der die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungs-codes erfolgte. Die Zuordnung war weder der Patientin oder dem Patienten noch der Behandlerin oder dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, sodass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. Insgesamt ist die Studie VX21-445-124 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Untersucht in Studie VX21-445-124
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands - absolute Veränderung des BMI - absolute Veränderung des BMI z-Score - absolute Veränderung des Körpergewichts - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ja ja ja ja ja
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ja
Morbidität: pulmonale Exazerbationen - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation - Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	ja ja ja ja ja ja
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens: - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen: - Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version], - Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] und - Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] des CFQ-R	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens: - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen: - Körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version], - Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version], - Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version], - Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version], - Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene], - Körperbild [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version],	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie VX21-445-124
• Essstörungen [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version], • Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version], • Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] und • Schulaktivitäten [Eltern-Version] des CFQ-R	
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:	
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT:	
• UE	ja
• SUE	ja
• schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE:	
• erhöhte Transaminasewerte	ja
• Hautausschlag	ja
• infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – 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 4-26: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte über die Spirometrie zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation, gemäß den Richtlinien der ATS sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben (143). Die Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, • die ihre kurzwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Albuterol) oder ihre Anticholinergika (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die ihre langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) für mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die ihre 1x täglich verabreichten langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten. Während des Screenings konnten die spirometrischen Untersuchungen sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation erfolgen. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden und während der Behandlungsphase musste die spirometrische Untersuchung vor der Einnahme der Studienmedikation stattfinden (etwa zur selben Zeit bei jeder Visite). Falls eine Patientin oder ein Patient vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung der Patientin oder des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, die Patientin oder der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls die Patientin oder der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Normierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Function Initiative (GLI) (144). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie eine Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter bei Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wird eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird zur Modellierung der Fehler innerhalb

Studie	Operationalisierung
	eines Subjekts verwendet. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung zwischen Baseline und bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)								
IVA/TEZ/ELX	205	67,50±17,56	160	74,62±18,36	160	9,47±9,77	192	9,24 [7,22; 11,26]; p<0,0001
PLA	102	68,06±18,10	91	66,14±18,78	91	-0,85±7,74	98	1,11 [0,85; 1,37]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.1.2 und Tabelle 14.2.1.1.1 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 2.1.1 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Der mittlere FEV₁%-Wert lag bei Patientinnen und Patienten, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 67,50% und stieg nach 24 Wochen auf 74,62% an, was einer Verbesserung von 9,47 Prozentpunkten entspricht. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, lag der mittlere FEV₁%-Wert zu Baseline bei 68,06% und sank nach 24 Wochen auf 66,14%, woraus sich eine Verschlechterung von -0,85 Prozentpunkte ergab. Daraus resultiert über 24 Wochen eine statistisch signifikante Veränderung der absoluten Mittelwertdifferenz von 9,24 Prozentpunkten ([95%-KI: 7,22; 11,26]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 1,11 [0,85; 1,37]; p<0,0001).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ Für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre wurden für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des BMI, des Körpergewichts und der Körpergröße die z-Scores anhand der Wachstumsdiagramme des CDC mit folgender Formel bestimmt: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$ Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC (http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm). Die folgenden Endpunkte werden im Rahmen der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands betrachtet:

Studie	Operationalisierung
	- absolute Veränderung des BMI - absolute Veränderung des BMI z-Score - absolute Veränderung des Körpergewichts - absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score - absolute Veränderung des Körpergröße z-Score Im vorliegenden Dossier wurde auf eine Darstellung des Endpunkts Körpergröße verzichtet, da er für Patientinnen und Patienten ab 21 Jahren, die sich nicht mehr im Wachstum befinden nicht aussagekräftig ist. Stattdessen wurde für Patientinnen und Patienten unter 21 Jahren der Körpergröße z-Score herangezogen. In diesem Abschnitt wird jeweils die absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score sowie Körpergröße z-Score zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie einer Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Bei der Analyse des BMI z-Score, des Körpergewicht z-Score und des Körpergröße z-Score wurde keine Adjustierung nach Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) vorgenommen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wird eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird zur Modellierung der Fehler innerhalb eines Subjekts verwendet. Für die Analyse werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen und die mittlere Änderung zu Woche 24 wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung zwischen Baseline und Woche 24 deskriptiv dargestellt. Für den BMI und das Körpergewicht beruhen die Analysen bzw. Darstellungen jeweils auf dem FAS. Für den BMI z-Score, den Körpergewicht z-Score und den Körpergröße z-Score beruhen die Analysen bzw. Darstellungen jeweils auf Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre des FAS, da für diese Patientinnen und Patienten eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands sinnvoll ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Für die Erhebung der Endpunkte BMI und Körpergewicht wurden alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population in Betracht gezogen. Hingegen für BMI z-Score, Körpergewicht z-Score und Körpergröße z-Score wurden nur jene Patientinnen und Patienten der ITT-Population in Betracht gezogen, die ≤ 20 Jahre alt sind, da für diese Patientinnen und Patienten eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands sinnvoll ist. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung des BMI								
IVA/TEZ/ELX	205	22,45±4,60	196	23,25±4,72	196	0,82±1,01	196	0,47 [0,24; 0,69]; p<0,0001
PLA	102	22,48±4,16	102	22,82±4,23	102	0,35±0,80	102	0,50 [0,25; 0,74]; p<0,0001
Absolute Veränderung des BMI z-Score								
IVA/TEZ/ELX	52	-0,34±1,04	48	-0,07±1,07	48	0,23±0,32	48	0,08 [-0,06; 0,22]; p=0,2451
PLA	26	-0,22±1,01	24	-0,08±0,94	24	0,15±0,25	24	0,29 [-0,21; 0,78]; p=0,2481
Absolute Veränderung des Körpergewichts								
IVA/TEZ/ELX	205	61,94±18,50	196	64,23±18,58	196	2,44±2,79	196	1,28 [0,65; 1,92]; p<0,0001
PLA	102	63,21±16,73	102	64,37±16,66	102	1,16±2,33	102	0,48 [0,24; 0,73]; p=0,0001
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score								
IVA/TEZ/ELX	52	-0,39±1,18	48	-0,18±1,13	48	0,22±0,28	48	0,06 [-0,06; 0,18]; p=0,3080
PLA	26	-0,29±1,15	24	-0,18±1,09	24	0,15±0,19	24	0,25 [-0,24; 0,75]; p=0,3104
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score								
IVA/TEZ/ELX	52	-0,21±1,20	48	-0,24±1,20	48	0,01±0,14	48	-0,06 [-0,13; 0,01]; p=0,0998
PLA	26	-0,18±1,22	24	-0,19±1,29	24	0,05±0,14	24	-0,41 [-0,91; 0,09]; p=0,1031

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell für die Endpunkte BMI und Körpergewicht gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. In das MMRM-Modell für die Endpunkte BMI z-Score, Körpergewicht z-Score und Körpergröße z-Score gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁% und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.4.3, Tabelle 14.2.4.1, Tabelle 14.2.4.6, Tabelle 14.2.4.4, Tabelle 14.2.4.7, Tabelle 14.2.4.8, Tabelle 14.2.4.12 und Tabelle 14.2.4.10 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 2.1.3, Tabelle 2.1.4, Tabelle 2.1.5, Tabelle 2.1.6, Tabelle 2.1.7 und Tabelle 2.1.8 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Der mittlere BMI-Wert lag bei Patientinnen und Patienten, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 22,45 kg/m² und stieg nach 24 Wochen auf 23,25 kg/m² an, was einer Verbesserung von 0,82 kg/m² entspricht. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, lag der mittlere BMI-Wert zu Baseline bei 22,48 kg/m² und stieg nach 24 Wochen auf 22,82 kg/m², woraus sich eine Verbesserung von 0,35 kg/m² ergab. Daraus resultiert über 24 Wochen eine statistisch signifikante Veränderung der absoluten Mittelwertdifferenz von 0,47 kg/m² ([95%-KI: 0,24; 0,69]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,50 [0,25; 0,74]; p<0,0001).

Diese Zunahme bleibt auch unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Endpunkts BMI erhalten: So stiegen die Werte des BMI z-Score unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 0,23; im Placebo-Arm um 0,15. Die mittlere absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 beträgt 0,08 ([95%-KI: -0,06; 0,22]; p=0,2451). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Das mittlere Körpergewicht lag bei Patientinnen und Patienten, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 61,94 kg und stieg nach 24 Wochen auf 64,23 kg an, was einer Verbesserung von 2,44 kg entspricht. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, lag das mittlere Körpergewicht zu Baseline bei 63,21 kg und stieg nach 24 Wochen auf 64,37 kg, woraus sich eine Verbesserung von 1,16 kg ergab. Daraus resultiert über 24 Wochen eine statistisch signifikante Veränderung der absoluten Mittelwertdifferenz von 1,28 kg ([95%-KI: 0,65; 1,92]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,48 [0,24; 0,73]; $p = 0,0001$).

Diese Zunahme bleibt unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Endpunkts Körpergewicht erhalten: So stiegen die Werte des Körpergewicht z-Score unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 0,22; im Placebo-Arm um 0,15. Die mittlere absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 beträgt 0,06 ([95%-KI: -0,06; 0,18]; $p = 0,3080$). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Der mittlere Körpergröße z-Score lag bei Patientinnen und Patienten, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei -0,21 und zu Woche 24 bei -0,24. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, lag der mittlere Körpergröße z-Score zu Baseline bei -0,18 und zu Woche 24 bei -0,19. Die mittlere absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 beträgt -0,06 ([95%-KI: -0,13; 0,01]; $p = 0,0998$). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) erfolgte zu Tag 1, Tag 15, Woche 4, 8, 16 und 24 mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur

Studie	Operationalisierung
	Untersuchung und Interpretation an ein Zentrallabor verschickt und die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmung im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Die Schweißchlorid-Konzentration wird in mmol/L gemessen. Sie gilt allgemein als patientenrelevanter Biomarker für die CFTR-Aktivität. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie einer Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter bei Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wird eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird zur Modellierung der Fehler innerhalb eines Subjekts verwendet. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung zwischen Baseline und bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration								
IVA/TEZ/ELX	202	79,51±26,90	184	50,43±27,49	181	-29,65±21,44	200	-28,27 [-32,08; -24,47]; p<0,0001
PLA	100	75,19±28,67	99	75,23±28,50	97	-0,15±8,92	100	-1,79 [-2,07; -1,51]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.2 und Tabelle 14.2.2.1.1 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 2.1.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag bei Patientinnen und Patienten, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 79,51 mmol/L und fiel nach 24 Wochen auf 50,43 mmol/L, was einer Verbesserung von -29,65 mmol/L entspricht. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, lag die mittlere Schweißchlorid-Konzentration zu Baseline bei 75,19 mmol/L und blieb nahezu unverändert nach 24 Wochen (75,23 mmol/L), somit ergab sich nur ein geringer Unterschied von -0,15 mmol/L. Daraus resultiert über 24 Wochen eine statistisch signifikante Veränderung der absoluten Mittelwertdifferenz von -28,27 mmol/L ([95%-KI: -32,08; -24,47]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: -1,79 [-2,07; -1,51]; $p < 0,0001$).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Pulmonale Exazerbationen Eine pulmonale Exazerbation war definiert als ein neues Ereignis von mind. vier der folgenden Anzeichen/Symptome, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Unwohlsein, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung

Studie	Operationalisierung
	Die folgenden Endpunkte werden im Rahmen der pulmonalen Exazerbation betrachtet: • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation • Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation In diesem Abschnitt wird jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als fester Effekt im Modell sowie einer Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. In diesem Abschnitt wird zudem die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation und die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation inkl. der medianen Zeit und das Hazard Ratio (HR) dargestellt. Das HR wird mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet mit einer Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
	Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: pulmonale Exazerbationen 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation			
IVA/TEZ/ELX	18 (8,78)	205	0,34 [0,20; 0,58]; p<0,0001 0,27 [0,14; 0,53]; p=0,0001 NC
PLA	26 (25,49)	102	

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation			
IVA/TEZ/ELX	3 (1,46)	205	0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0016 0,11 [0,03; 0,42]; p=0,0012 NC
PLA	11 (10,78)	102	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation			
IVA/TEZ/ELX	3 (1,46)	205	0,13 [0,04; 0,45]; p=0,0013 0,11 [0,03; 0,42]; p=0,0012 NC
PLA	11 (10,78)	102	
Die Berechnung erfolgt anhand eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als fester Effekt und dem Baseline FEV ₁ %, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen (binomial-Verteilung mit log-Link für das RR, logit-Link für das OR und natürliche Linkfunktion für die RD).			
NC: Modell konvergiert nicht			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Tabelle 2.1.15 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)			

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation ist unter Placebo deutlich höher als unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dies gilt auch für die mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen sowie die Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen. Im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm hatten 8,78% der Patientinnen und Patienten mindestens eine pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose, im Placebo-Arm waren es 25,49%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das RR beträgt 0,34 ([95%-KI: 0,20; 0,58]; p<0,0001).

Mindestens eine mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation hatten 1,46% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm und 10,78% im Placebo-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das RR beträgt 0,14 ([95%-KI: 0,04; 0,47]; p=0,0016).

Mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation hatten 1,46% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm und 10,78% im Placebo-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das RR beträgt 0,13 ([95%-KI: 0,04; 0,45]; p=0,0013).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation				
IVA/TEZ/ELX	18 (8,8)	205	NA	0,29 [0,16; 0,53]; p<0,0001
PLA	26 (25,5)	102	NA	
Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation				
IVA/TEZ/ELX	3 (1,5)	205	NA	0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0013
PLA	11 (10,8)	102	NA	
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation				
IVA/TEZ/ELX	3 (1,5)	205	NA	0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0012
PLA	11 (10,8)	102	NA	
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit ab dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur letzten Erhebung der Wirksamkeit. Bei Patientinnen und Patienten mit einer 24-Wochen-Visite entspricht dies der 24-Wochen-Visite. Falls die Patientin oder der Patient keine Visite zu Woche 24 hatte, wird der Endpunkt bis zum Tag 169 nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bzw. bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben. Das HR wird mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet mit einer Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Patientinnen und Patienten ohne pulmonale Exazerbation bzw. i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation bzw. Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation während des Analysezeitraums der pulmonalen Exazerbationen werden zum Ende des Analysezeitraums zensiert. NA: Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das KI sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.1.16.1, Tabelle 2.1.17.1 und Tabelle 2.1.18.1 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)				

Die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation war sowohl bei Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch bei Patientinnen und Patienten mit Placebo nicht berechenbar. Insgesamt hatten 8,8% der Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Ereignis und 25,5% der Patientinnen und Patienten unter Placebo. Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das HR liegt bei 0,29 ([95%KI: 0,16; 0,53]; p<0,0001).

Eine i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation hatten insgesamt 1,5% der Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und 10,8% der Patientinnen und Patienten unter Placebo. Hinsichtlich der

Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das HR liegt bei 0,12 ([95%KI: 0,03; 0,44]; $p=0,0013$).

Eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation hatten ebenfalls 1,5% der Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und 10,8% der Patientinnen und Patienten unter Placebo. Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das HR liegt bei 0,12 ([95%KI: 0,03; 0,44]; $p=0,0012$).

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die pulmonalen Exazerbationen.

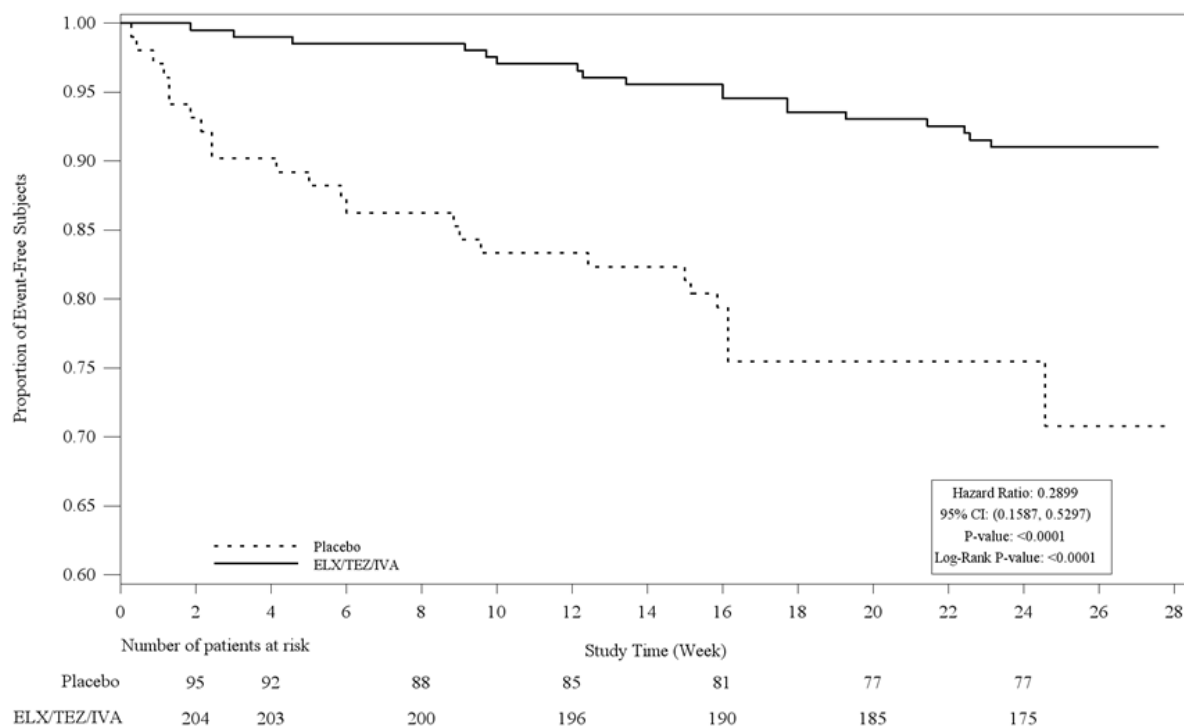


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.16.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

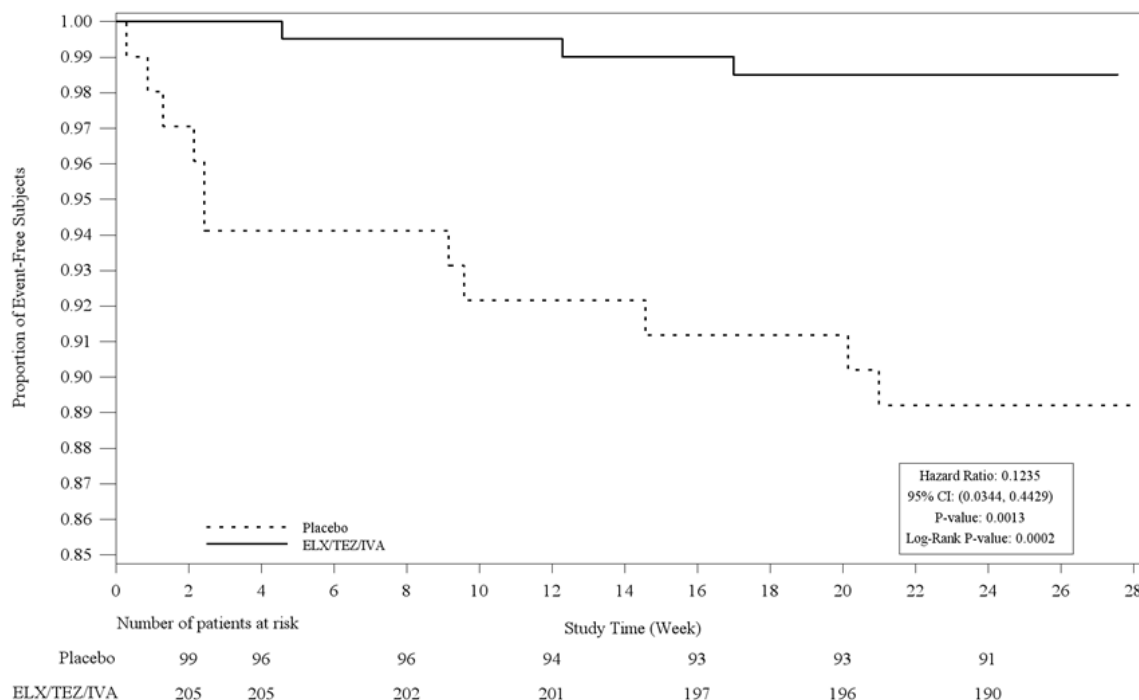


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.18.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

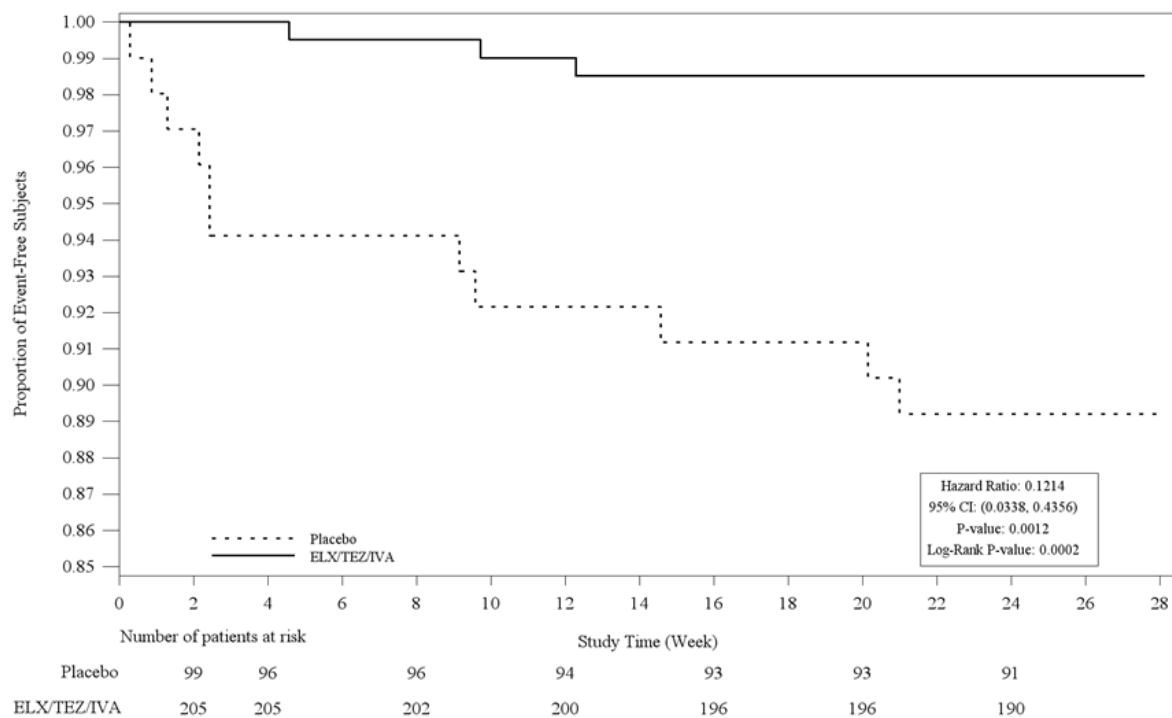


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.17.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. Die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 16, 24, bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in ihrer Muttersprache ausfüllen, falls validierte Übersetzungen verfügbar waren. Lag keine validierte Übersetzung in der Muttersprache vor, wurde der Fragebogen nicht ausgefüllt. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung, unabhängig davon, ob sich das Alter während der Studie änderte. Insgesamt wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R in der Studie verwendet: • CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren • CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren • CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren • CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren). Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre, 12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für jugendliche bzw. erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden im Folgenden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet. Anhand des Fragebogens wurden insgesamt 13 Domänen abgefragt: acht Domänen [gepoolte Patienten-Version], vier Domänen [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] bzw. elf Domänen [Eltern-Version]: Domänen zur Lebensqualität (Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten) und Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, Gastrointestinale Symptome). Die spezifischen Fragen zu den Domänen werden dazu auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, sodass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Morbidität des CFQ-R dargestellt: • Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] • Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] • Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]

Studie	Operationalisierung
	Die folgenden Operationalisierungen werden im Rahmen der Symptomatik anhand der genannten Domänen des CFQ-R-Fragebogens betrachtet. Es werden für die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome die absolute Veränderung über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgt jeweils mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie einer Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter bei Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Für die Domänen zur Eltern-Version wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wird eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird zur Modellierung der Fehler innerhalb eines Subjekts verwendet. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragbogens 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom Patienten oder der Patientin selbst oder von den Eltern oder Betreuerinnen und Betreuern erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Morbidität anhand des CFQ-R sind für die Studie VX21-445-124 in Tabelle 4-41 dargestellt.

Tabelle 4-41: Rücklaufquote für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik anhand des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	199 (97,1)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)
PLA	102	102 (100,0)	99 (97,1)	102 (100,0)	102 (100,0)	102 (100,0)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]						
IVA/TEZ/ELX	174	173 (99,4)	172 (98,9)	173 (99,4)	169 (97,1)	167 (96,0)
PLA	92	92 (100)	90 (97,8)	92 (100)	91 (98,9)	92 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	199 (97,1)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)
PLA	102	102 (100)	99 (97,1)	102 (100)	102 (100)	102 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	28 (90,3)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)

Studie VX21-445-124	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. n gibt jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.3.1.1 und Tabelle 14.2.3.6 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 2.1.12.1 und Tabelle 2.1.9.4 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)						

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	64,14±20,67	197	83,75±16,47	194	19,69±20,72	202	19,49 [15,52; 23,46]; p<0,0001
PLA	102	65,82±21,31	102	63,48±23,18	102	-2,34±18,80	102	1,17 [0,91; 1,43]; p<0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	82,49±15,81	30	89,78±13,29	28	7,18±17,39	29	5,83 [-5,19; 16,85]; p=0,2899
PLA	10	83,11±12,74	10	90,56±6,95	10	7,44±16,23	10	0,39 [-0,34; 1,13]; p=0,2862
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]								
IVA/TEZ/ELX	173	83,43±29,56	167	85,63±27,01	166	2,61±30,48	173	4,94 [-1,55; 11,42]; p=0,1352
PLA	92	83,33±30,66	92	82,61±29,43	92	-0,72±28,38	92	0,19 [-0,06; 0,45]; p=0,1362

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	62,07±36,43	30	81,11±29,92	28	15,48±29,37	29	12,30 [-5,18; 29,78] p=0,1621
PLA	10	60,00±34,43	10	60,00±34,43	10	0,00±22,22	10	0,52 [-0,22; 1,26]; p=0,1615
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	80,14±19,79	197	79,58±20,49	194	-0,63±17,53	202	2,73 [-0,64; 6,09]; p=0,1118
PLA	102	84,42±18,32	102	81,59±18,20	102	-2,83±15,13	102	0,19 [-0,05; 0,43]; p=0,1127
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	90,42±12,14	30	88,89±15,71	28	-2,78±17,01	29	-0,63 [-9,48; 8,21]; p=0,8852
PLA	10	87,78±17,72	10	86,67±13,66	10	-1,11±6,31	10	-0,05 [-0,78; 0,68]; p=0,8836
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Für die Domänen zur Eltern-Version wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.1.9.2, Tabelle 2.1.9.5 und Tabelle 2.1.12.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 19,69 Punkte, was einer deutlichen Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 2,34 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 19,49 ([95%-KI: 15,52; 23,46]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 1,17 [0,91; 1,43]; p<0,0001).

In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 7,18 Punkte und im Placebo-Arm um 7,44 Punkte, was in beiden Fällen einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für alle weiteren Domänen zur Symptomatik des CFQ-R zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die absoluten Veränderungen für die jeweiligen Domänen im Studienverlauf.

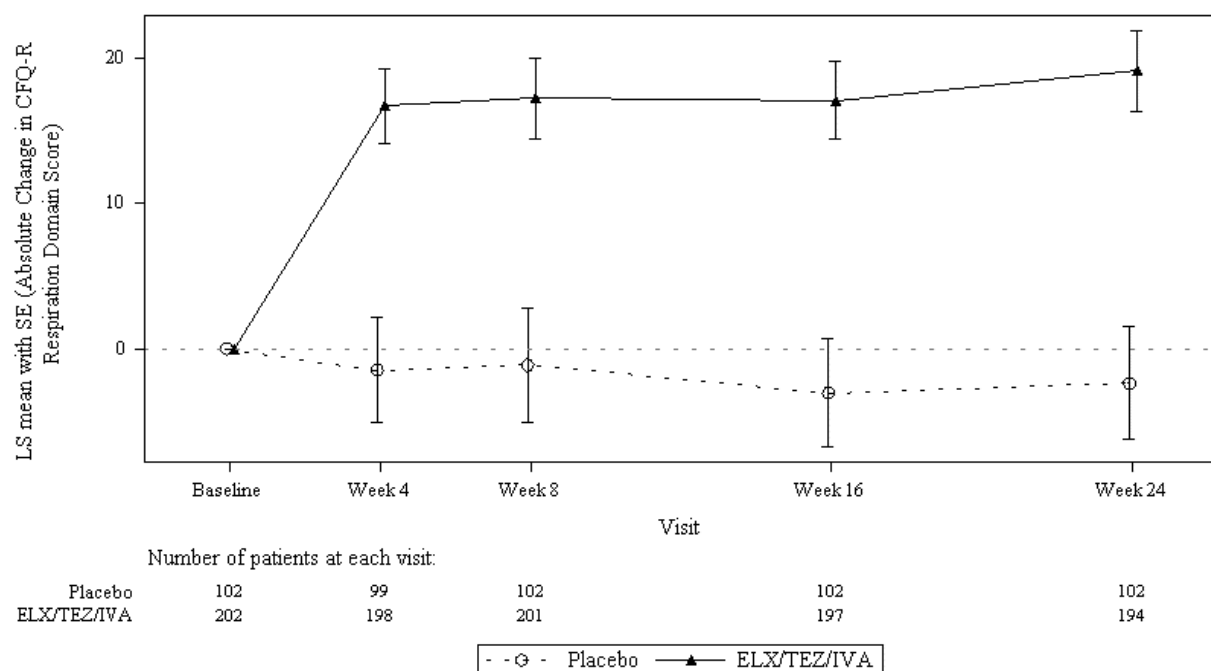


Abbildung 4-6: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

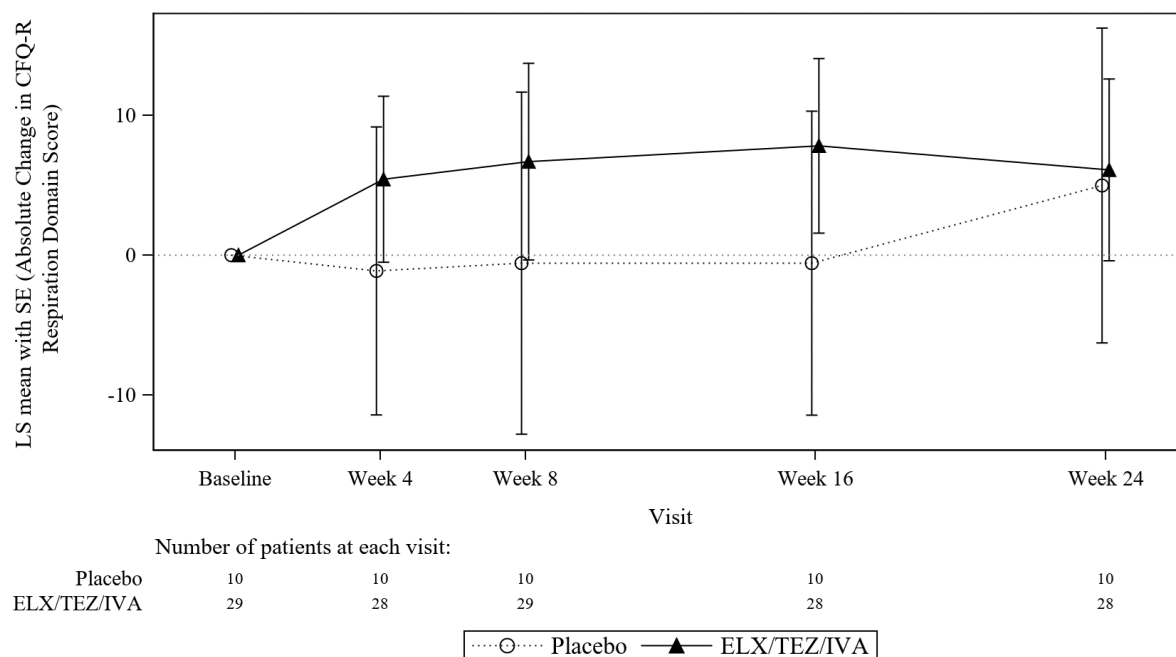


Abbildung 4-7: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

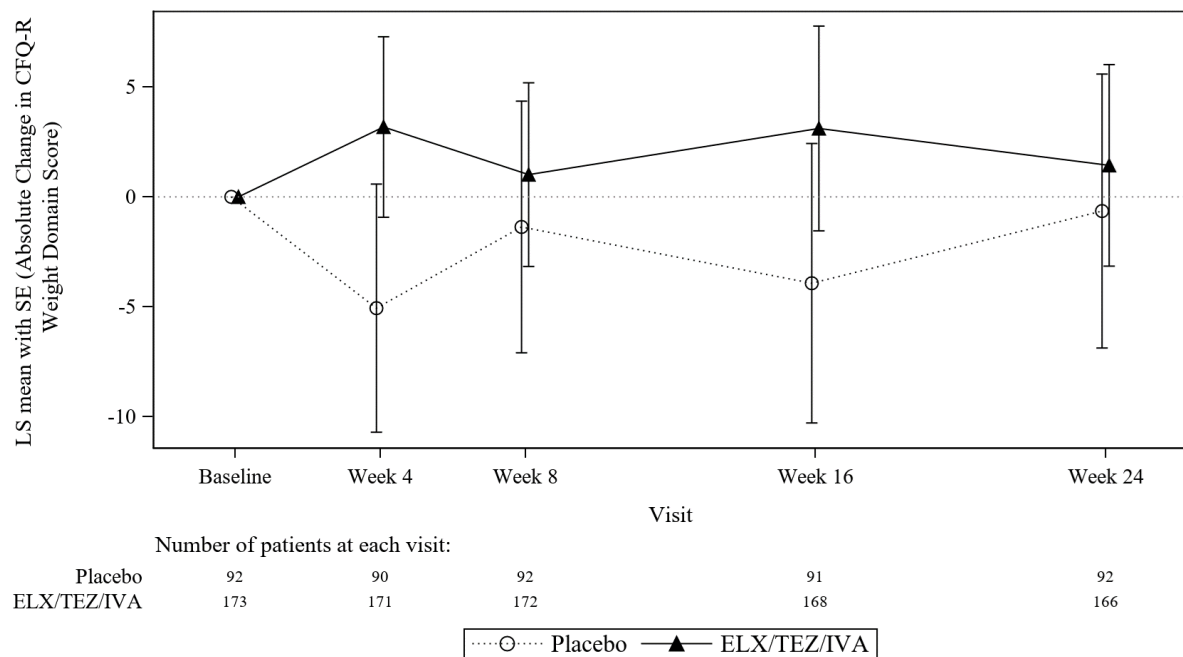


Abbildung 4-8: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.6 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

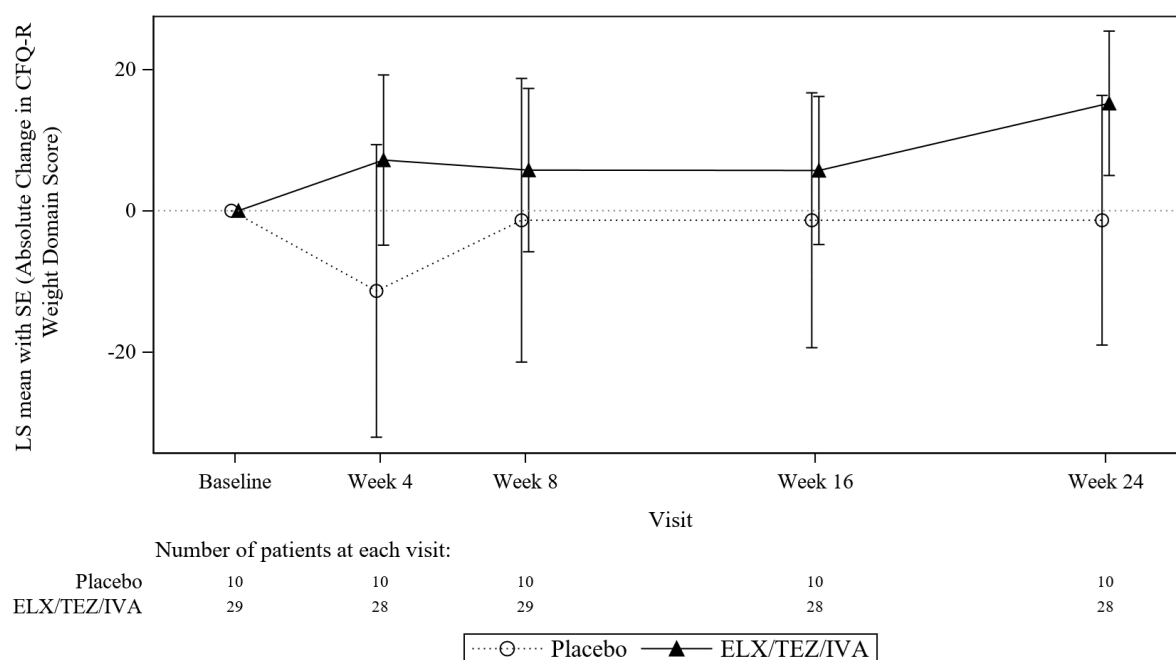


Abbildung 4-9: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

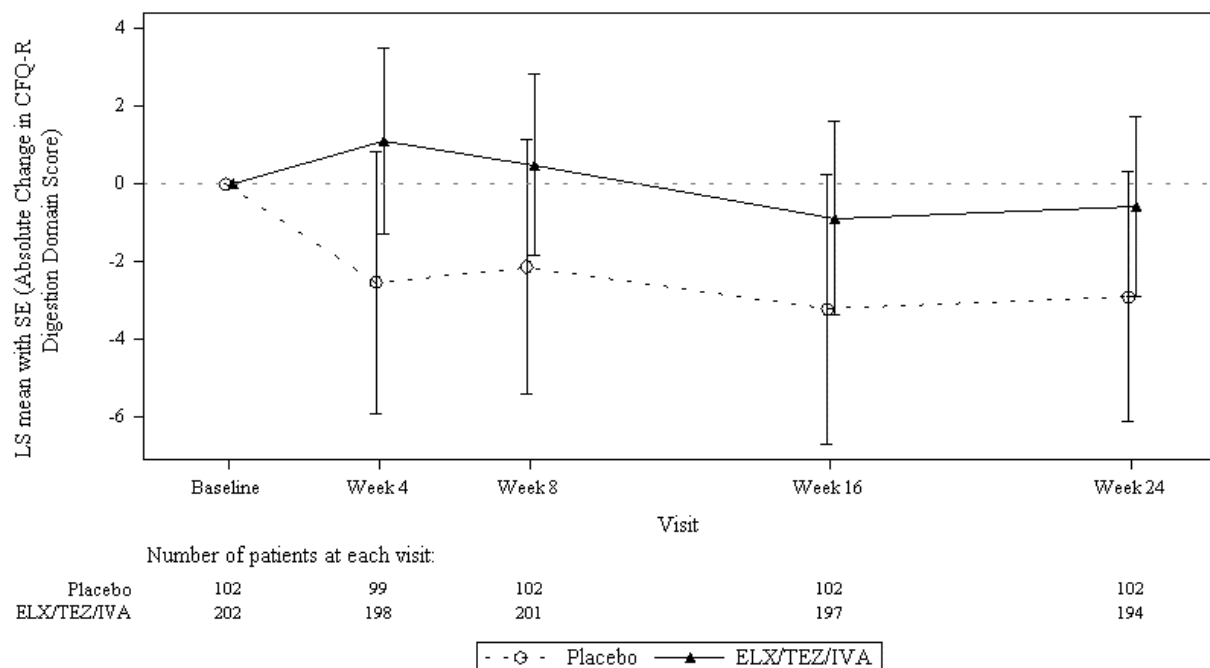


Abbildung 4-10: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

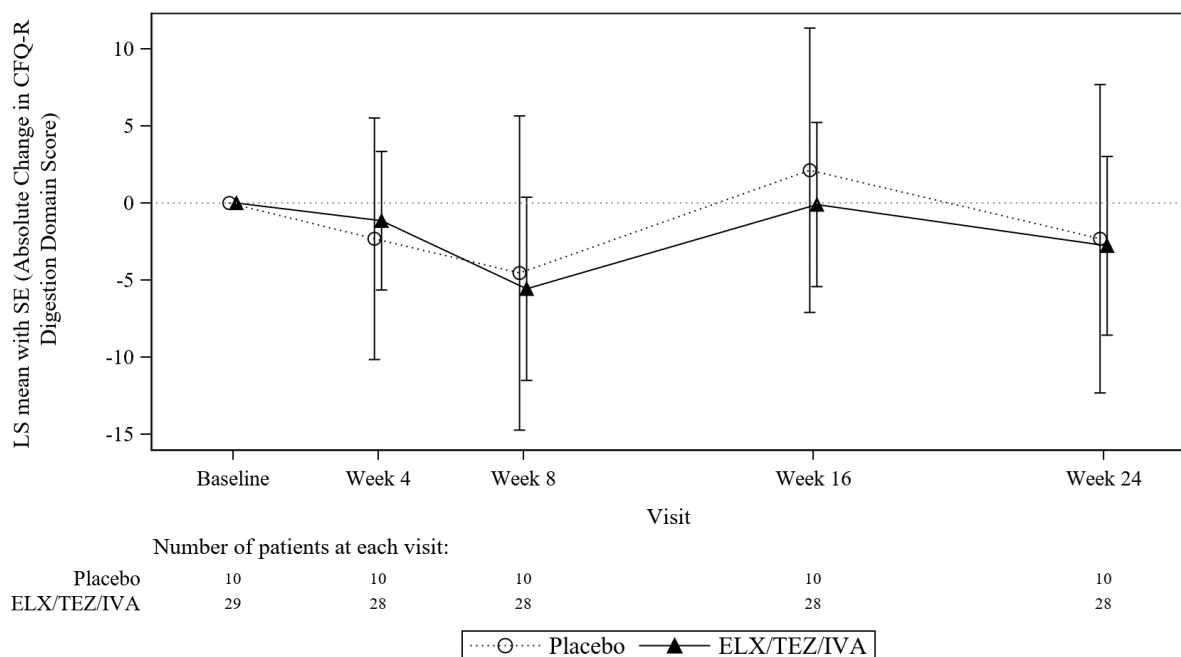


Abbildung 4-11: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. Die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4, 8, 16, 24, bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in ihrer Muttersprache ausfüllen, falls validierte Übersetzungen verfügbar waren. Lag keine validierte Übersetzung in der Muttersprache vor, wurde der Fragebogen nicht ausgefüllt. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung, unabhängig davon, ob sich das Alter während der Studie änderte. Insgesamt wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R in der Studie verwendet: • CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren • CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren • CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren • CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren). Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre, 12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für jugendliche bzw. erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden im Folgenden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet. Anhand des Fragebogens wurden insgesamt 13 Domänen abgefragt: acht Domänen [gepoolte Patienten-Version], vier Domänen [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] bzw. elf Domänen [Eltern-Version]: Domänen zur Lebensqualität (Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten) und Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme). Die spezifischen Fragen zu den Domänen werden dazu auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, sodass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R dargestellt: • Körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] • Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] • Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] • Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version] • Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]

Studie	Operationalisierung
	• Körperbild [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] • Essstörungen [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] • Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] • Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] • Schulaktivitäten [Eltern-Version] Die folgenden Operationalisierungen werden im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der genannten Domänen des CFQ-R-Fragebogens betrachtet. Es werden für die Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und Subjektive Gesundheitseinschätzung die absolute Veränderung über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgt jeweils mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie eine Adjustierung nach kontinuierlichem FEV₁% zu Baseline, Alter bei Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Für die Domänen zur Eltern-Version wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wird eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird zur Modellierung der Fehler innerhalb eines Subjekts verwendet. Für die Analyse über 24 Wochen werden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die mittlere Änderung über alle Visiten über 24 Wochen wird in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Differenz der LS MW sowie der hieraus berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) quantifiziert. Ergänzend werden pro Studienarm die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 24 sowie die Änderung bis Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde vom Patienten oder der Patientin selbst oder von den Eltern oder Betreuerinnen und Betreuern erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	199 (97,1)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)
PLA	102	102 (100)	100 (98,0)	102 (100)	102 (100)	102 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)

Studie VX21-445-124	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]						
IVA/TEZ/ELX	174	173 (99,4)	172 (98,9)	173 (99,4)	169 (97,1)	167 (96,0)
PLA	92	92 (100)	91 (98,9)	92 (100)	92 (100)	92 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	199 (97,1)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)
PLA	102	102 (100)	100 (98,0)	102 (100)	102 (100)	102 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	199 (97,1)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)
PLA	102	102 (100)	100 (98,0)	102 (100)	102 (100)	102 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]						
IVA/TEZ/ELX	174	170 (97,7)	171 (98,3)	173 (99,4)	167 (96,0)	167 (96,0)
PLA	92	91 (98,9)	90 (97,8)	90 (97,8)	92 (100)	92 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	199 (97,1)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)
PLA	102	102 (100)	100 (98,0)	102 (100)	102 (100)	102 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	199 (97,1)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)
PLA	102	102 (100)	100 (98,0)	102 (100)	102 (100)	102 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	28 (90,3)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]						
IVA/TEZ/ELX	205	202 (98,5)	198 (96,6)	202 (98,5)	200 (97,6)	197 (96,1)

Studie VX21-445-124	N	Baseline n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)
PLA	102	102 (100)	100 (98,0)	102 (100)	102 (100)	102 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]						
IVA/TEZ/ELX	174	173 (99,4)	172 (98,9)	173 (99,4)	169 (97,1)	167 (96,0)
PLA	92	92 (100)	91 (98,9)	92 (100)	92 (100)	92 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version]						
IVA/TEZ/ELX	31	29 (93,6)	28 (90,3)	29 (93,6)	30 (96,8)	30 (96,8)
PLA	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. n gibt jeweils die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlenden Werten zu der jeweiligen Visite an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.3.6 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 2.1.12.1, Tabelle 2.1.9.4 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)						

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	67,64±26,35	197	78,62±22,33	194	11,39±19,43	202	12,70 [8,92; 16,47]; p<0,0001
PLA	102	67,63±26,33	102	64,94±28,11	102	-2,70±15,85	102	0,80 [0,56; 1,05]; p<0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	87,13±15,10	30	89,68±14,89	28	3,02±12,71	29	8,14 [-1,17; 17,45]; p=0,0845
PLA	10	92,92±5,91	10	92,50±16,64	10	-0,42±19,29	10	0,65 [-0,10; 1,39]; p=0,0859
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]								
IVA/TEZ/ELX	173	55,78±21,76	167	65,52±19,85	166	10,19±18,72	173	13,82 [9,76; 17,87]; p<0,0001
PLA	92	58,61±20,80	92	54,98±21,58	92	-3,62±15,74	92	0,86 [0,60; 1,13]; p<0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	77,93±17,10	30	78,61±15,35	28	0,18±15,90	29	-0,55 [-9,44; 8,34]; p=0,9008
PLA	10	76,00±11,84	10	78,67±8,20	10	2,67±15,14	10	-0,05 [-0,77; 0,68]; p=0,8993
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	76,66±17,68	197	80,16±18,11	194	3,95±13,35	202	3,54 [0,85; 6,24]; p=0,0102
PLA	102	78,17±18,33	102	78,81±18,86	102	0,64±13,02	102	0,31 [0,07; 0,55]; p=0,0106
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	83,91±15,48	30	87,56±11,97	28	3,57±16,97	29	1,97 [-6,13; 10,06]; p=0,6250
PLA	10	83,33±10,06	10	84,67±11,35	10	1,33±14,33	10	0,18 [-0,55; 0,91]; p=0,6211

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA
								ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	66,08±19,05	197	74,73±17,70	194	8,57±14,74	202	8,31 [5,34; 11,28]; p<0,0001 0,67 [0,42; 0,91]; p<0,0001
PLA	102	68,61±18,40	102	65,35±20,16	102	-3,26±15,66	102	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]								
IVA/TEZ/ELX	170	79,04±20,24	167	85,96±18,92	163	7,48±14,86	170	6,39 [2,98; 9,80]; p=0,0003 0,48 [0,22; 0,74]; p=0,0003
PLA	91	80,95±19,96	92	79,50±24,42	91	-0,58±14,46	91	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	78,05±22,43	197	82,91±20,37	194	4,81±19,52	202	4,84 [1,28; 8,39]; p=0,0078 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0082
PLA	102	81,05±22,25	102	79,52±22,64	102	-1,53±14,59	102	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	79,31±22,37	30	85,56±19,82	28	6,75±22,50	29	5,40 [-6,73; 17,52]; p=0,3717 0,33 [-0,40; 1,06]; p=0,3679
PLA	10	71,11±30,63	10	75,56±26,60	10	4,44±25,23	10	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	87,79±20,07	197	90,92±17,91	194	2,69±17,30	202	3,73 [0,40; 7,06]; p=0,0283 0,27 [0,03; 0,51]; p=0,0290
PLA	102	89,54±17,61	102	88,67±17,62	102	-0,87±11,77	102	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	82,76±22,49	30	85,56±20,87	28	0,00± 15,04	29	1,45 [-10,13; 13,02] p=0,8012 0,09 [-0,64; 0,82]; p=0,7986
PLA	10	75,00±33,56	10	73,33±33,52	10	-1,67±14,59	10	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
IVA/TEZ/ELX	202	60,89±21,55	197	69,94±21,95	194	9,05±20,32	202	4,86 [1,21; 8,51]; p=0,0093 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0097
PLA	102	60,13±23,88	102	61,55±25,58	102	1,42±16,52	102	

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	68,97±19,56	30	72,78±21,56	28	2,58±21,88	29	13,01 [1,58; 24,44]; p=0,0269
PLA	10	70,00±23,45	10	66,67±30,99	10	-3,33±14,86	10	0,84 [0,09; 1,59]; p=0,0295
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]								
IVA/TEZ/ELX	173	55,81±23,60	167	69,73±21,74	166	13,92±21,77	173	15,01 [10,89; 19,13]; p<0,0001
PLA	92	59,54±20,94	92	56,76±23,15	92	-2,78±13,94	92	0,92 [0,66; 1,19]; p<0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	72,61±18,78	30	82,59±17,67	28	8,93±21,72	29	7,06 [-4,02; 18,13]; p=0,2042
PLA	10	77,78±12,83	10	86,67±16,40	10	8,89±10,21	10	0,47 [-0,27; 1,21]; p=0,2031
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version]								
IVA/TEZ/ELX	29	77,01±19,50	30	80,28±16,00	28	3,87±18,07	29	1,83 [-8,95; 12,60]; p=0,7325
PLA	10	83,33±14,16	10	91,67±16,20	10	8,33±9,62	10	0,13 [-0,60; 0,85]; p=0,7289
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Für die Domänen zur Eltern-Version wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.1.9.2, Tabelle 2.1.9.5 und Tabelle 2.1.12.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

In der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis

Woche 24 im Schnitt um 11,39 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 2,70 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 12,70 ([95%-KI: 8,92; 16,47]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,80 [0,56; 1,05]; $p < 0,0001$).

In der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 3,02 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 0,42 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen.

In der Domäne Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 10,19 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 3,62 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 13,82 ([95%-KI: 9,76; 17,87]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,86 [0,60; 1,13]; $p < 0,0001$).

In der Domäne Vitalität des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 0,18 Punkte und im Placebo-Arm um 2,67 Punkte, was einer Verbesserung entspricht. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen.

In der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 3,95 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 0,64 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 3,54 ([95%-KI: 0,85; 6,24]; $p = 0,0102$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

In der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 3,57 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 1,33 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen.

In der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 8,57 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 3,26 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 8,31 ([95%-KI: 5,34; 11,28]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,67 [0,42; 0,91]; $p < 0,0001$).

In der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 7,48 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 0,58 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 6,39 ([95%-KI: 2,98; 9,80]; $p = 0,0003$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,48 [0,22; 0,74]; $p < 0,0003$).

In der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 4,81 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 1,53 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 4,84 ([95%-KI: 1,28; 8,39]; $p = 0,0078$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

In der Domäne Körperbild des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 6,75 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 4,44 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen.

In der Domäne Essstörung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 2,69 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 0,87 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörung des CFQ-R [gepoolten Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 3,73 ([95%-KI: 0,40; 7,06]; $p = 0,0283$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

In der Domäne Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version] blieben die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 unverändert; im Placebo-Arm fielen die Werte um 1,67 Punkte. Die mittlere absolute

Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen.

In der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 9,05 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 1,42 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolten Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 4,86 ([95%-KI: 1,21; 8,51]; $p=0,0093$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

In der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 2,58 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 3,33 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 13,01 ([95%-KI: 1,58; 24,44]; $p=0,0269$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der allerdings nicht klinisch relevant ist.

In der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 13,92 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm fielen die Werte um 2,78 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 15,01 ([95%-KI: 10,89; 19,13]; $p<0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 0,92 [0,66; 1,19]; $p<0,0001$).

In der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 8,93 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 8,89 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen.

In der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version] stiegen die Werte unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bis Woche 24 im Schnitt um 3,87 Punkte, was einer Verbesserung entspricht; im Placebo-Arm stiegen die Werte um 8,33 Punkte. Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version] über 24 Wochen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Behandlungsgruppen.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die absoluten Veränderungen für die jeweiligen Domänen im Studienverlauf.

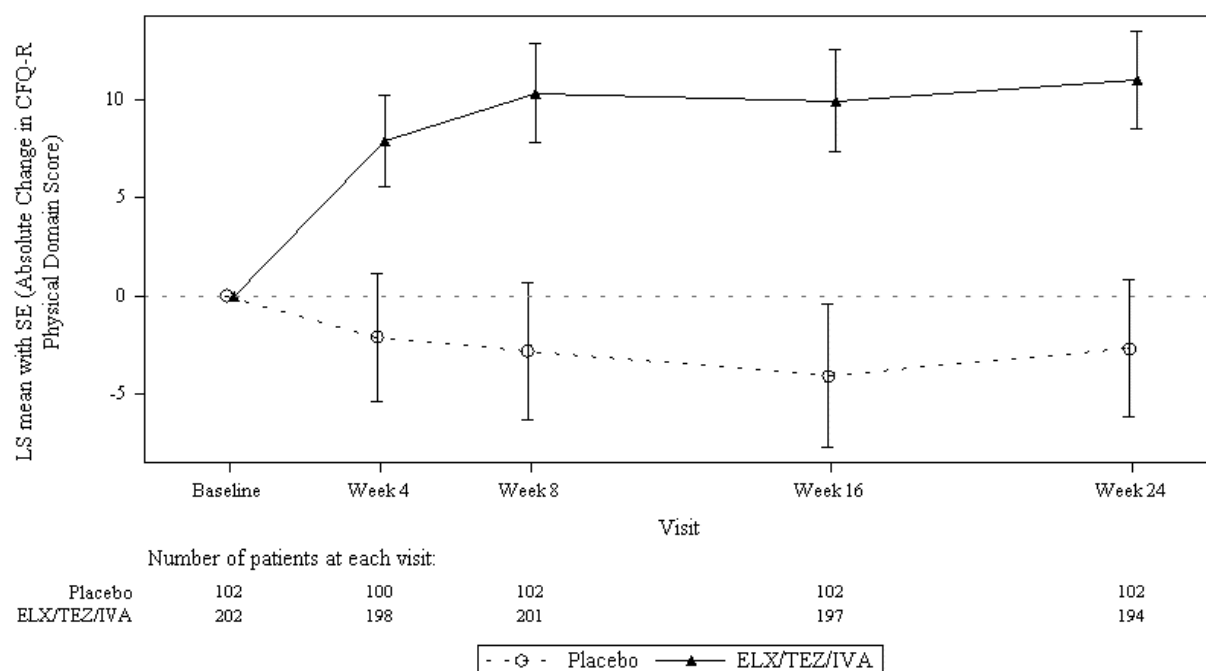


Abbildung 4-12: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

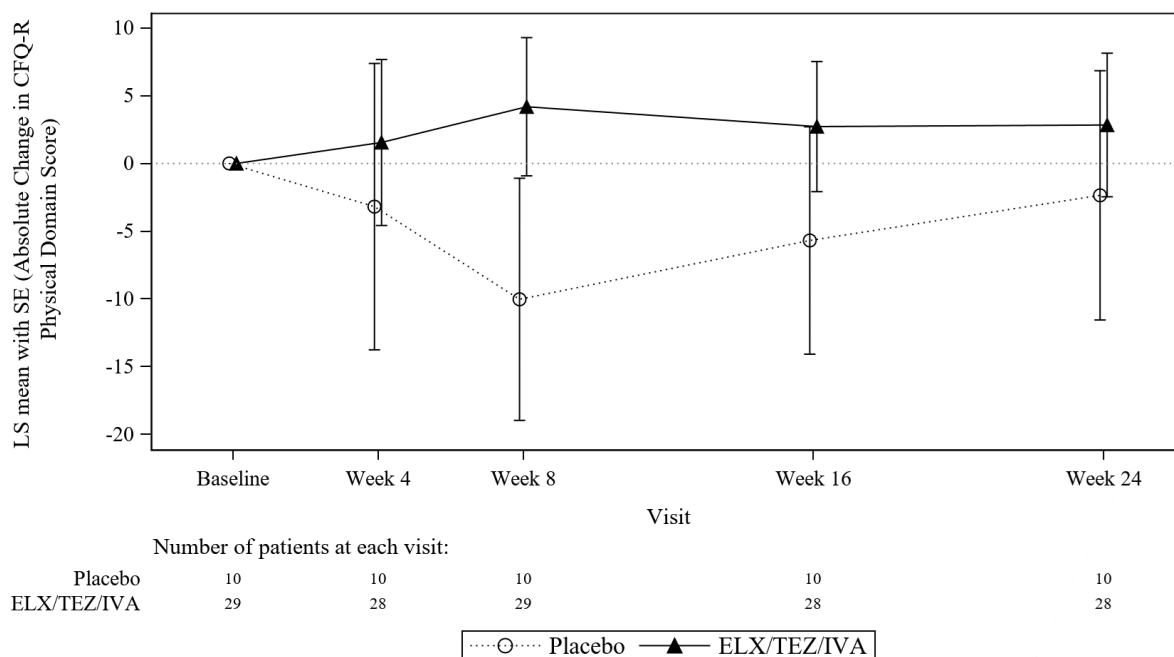


Abbildung 4-13: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

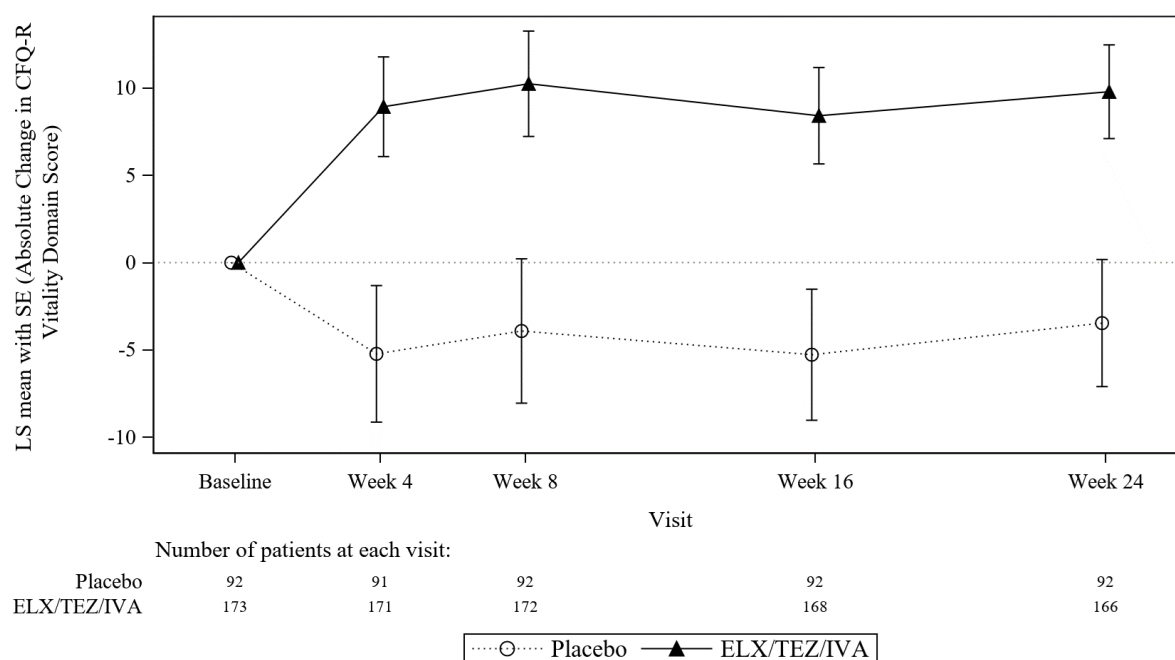


Abbildung 4-14: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.6 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

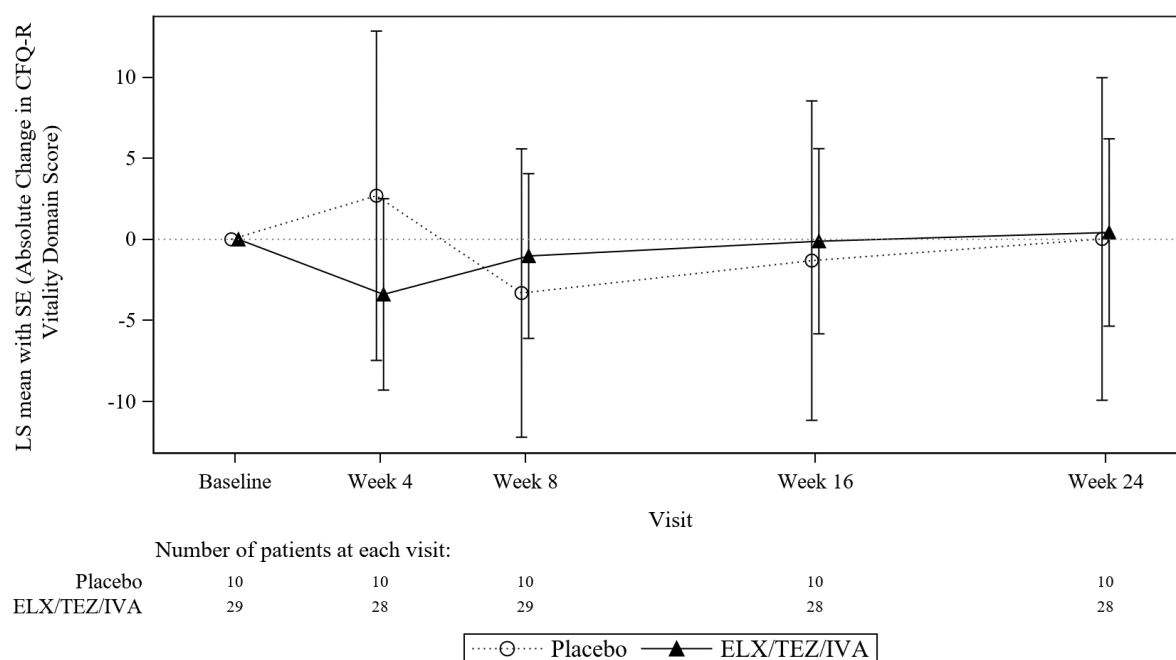


Abbildung 4-15: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

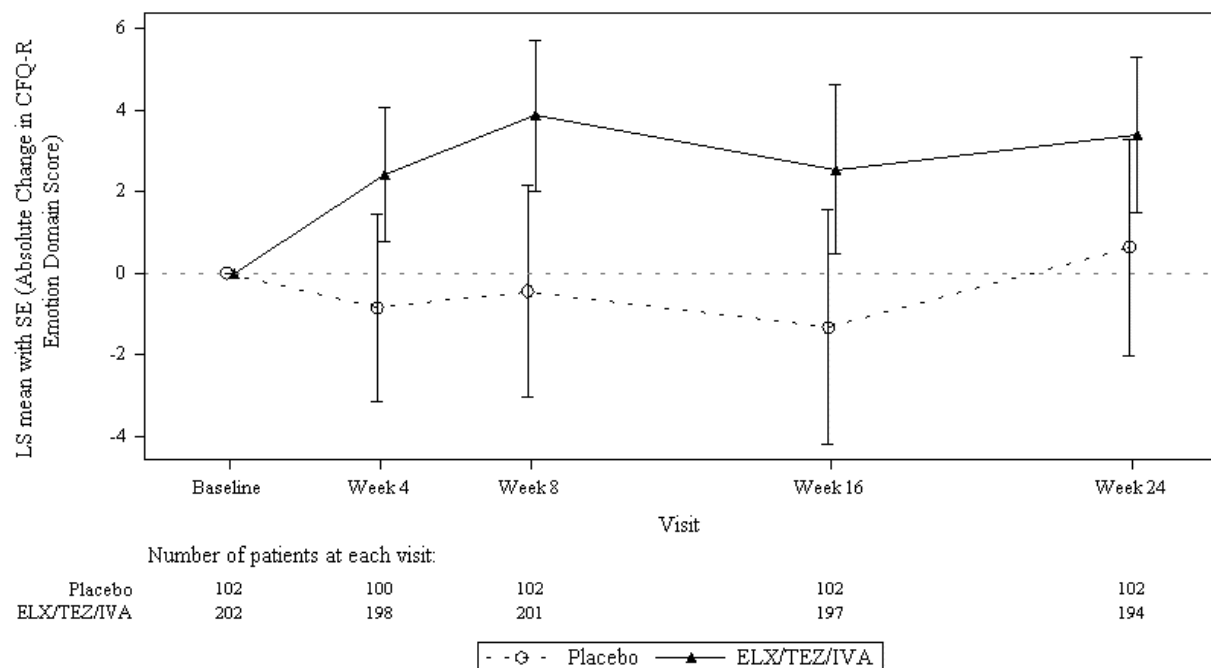


Abbildung 4-16: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

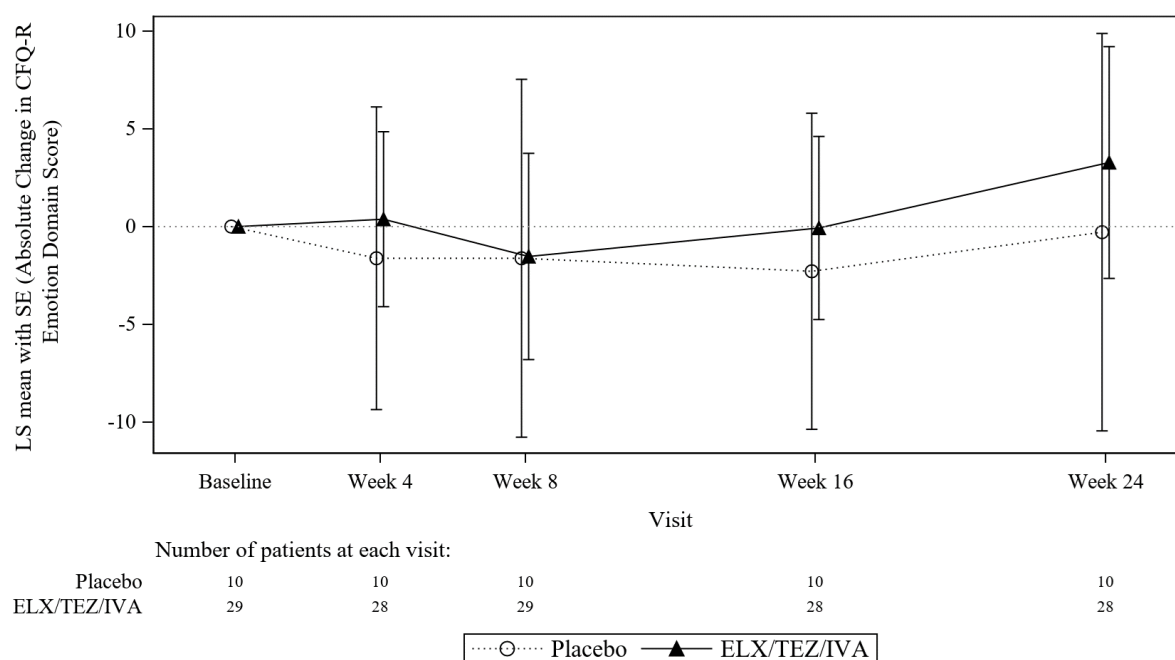


Abbildung 4-17: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

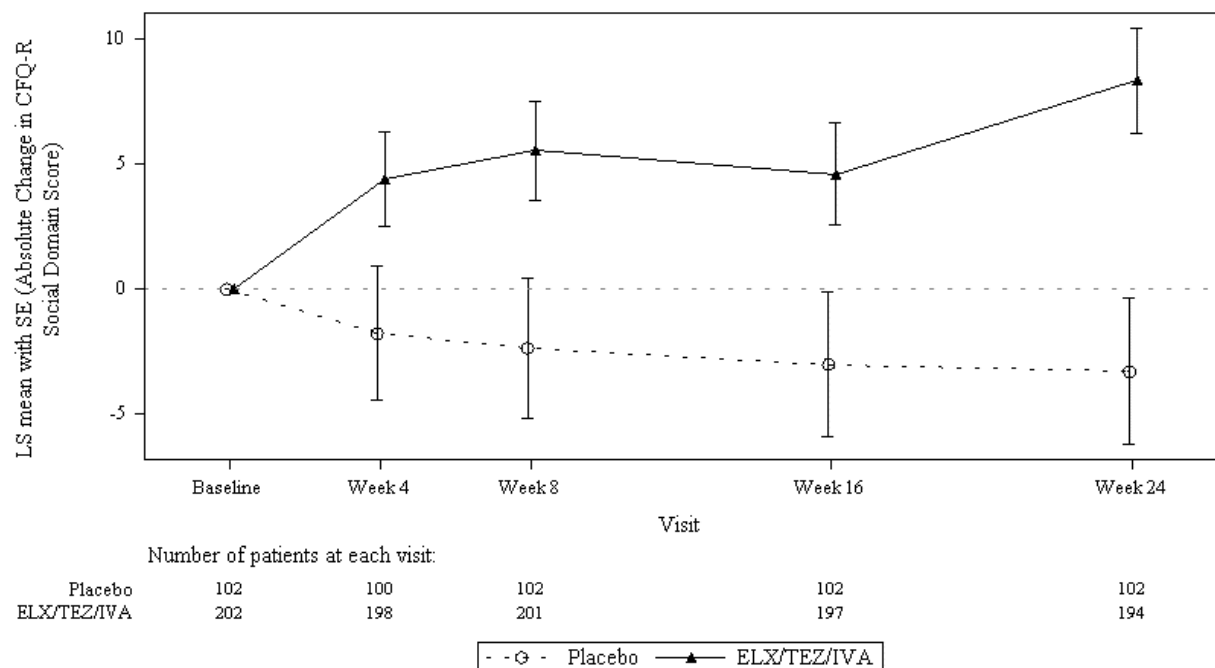


Abbildung 4-18: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

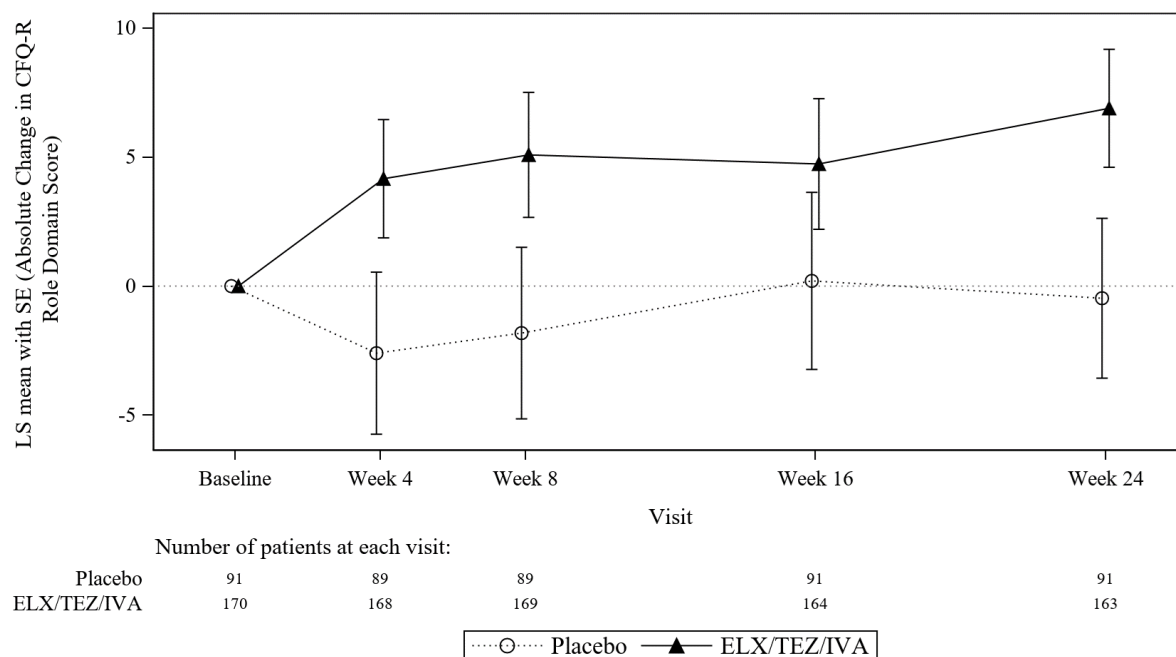


Abbildung 4-19: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.6 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

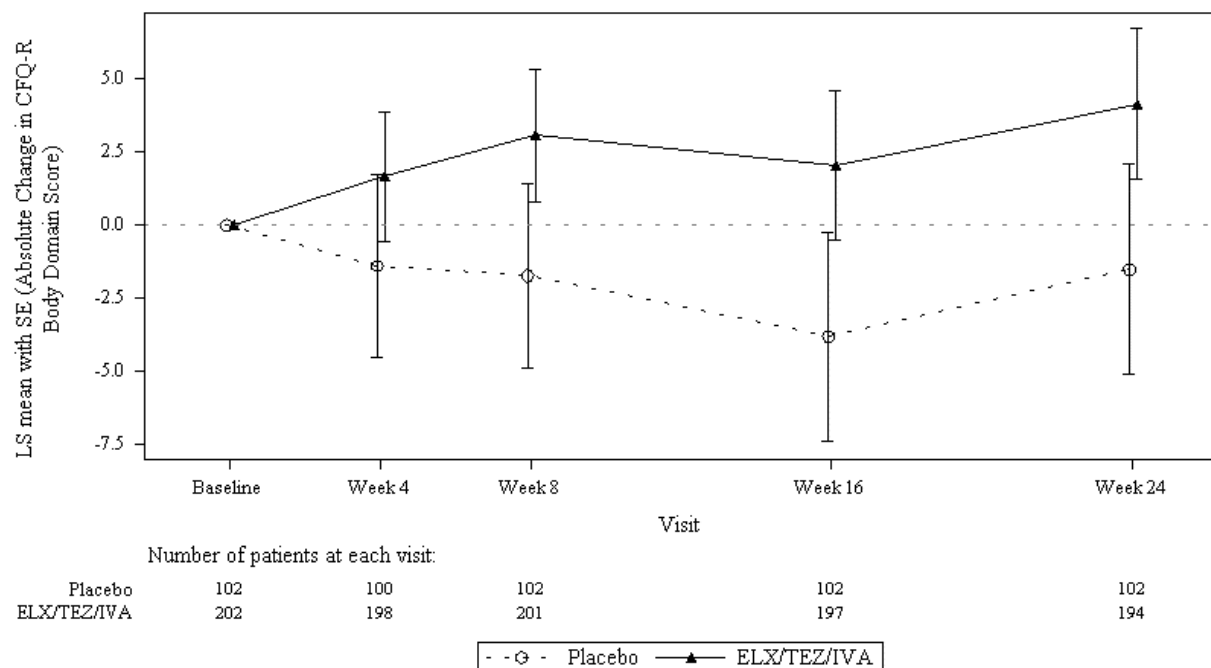


Abbildung 4-20: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

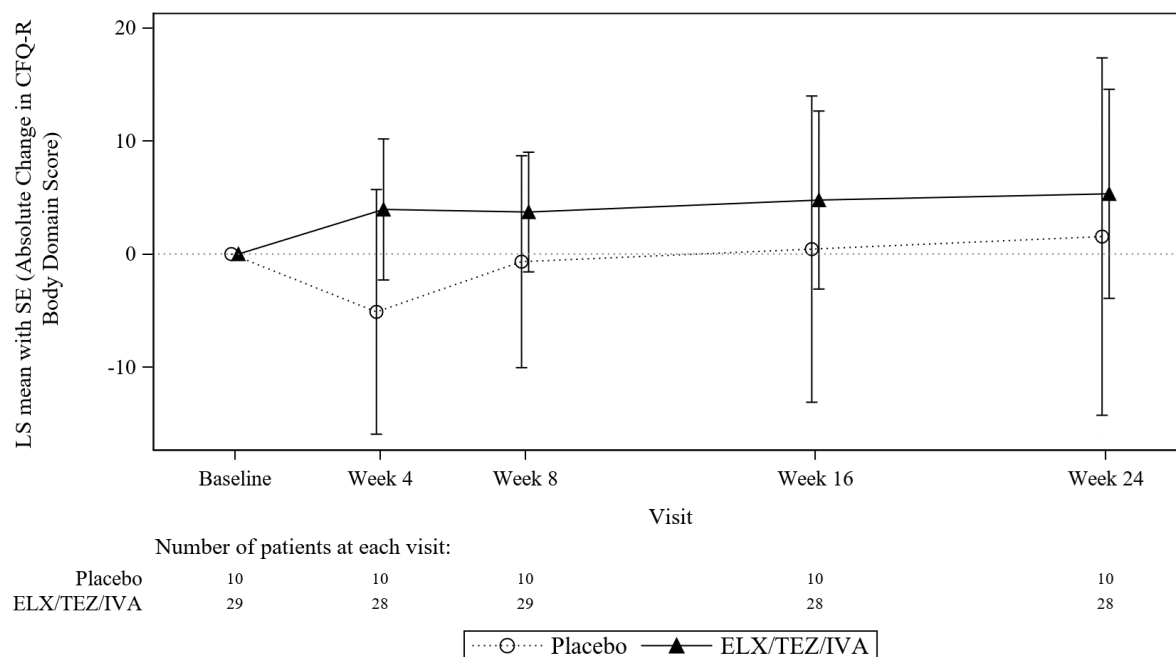


Abbildung 4-21: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

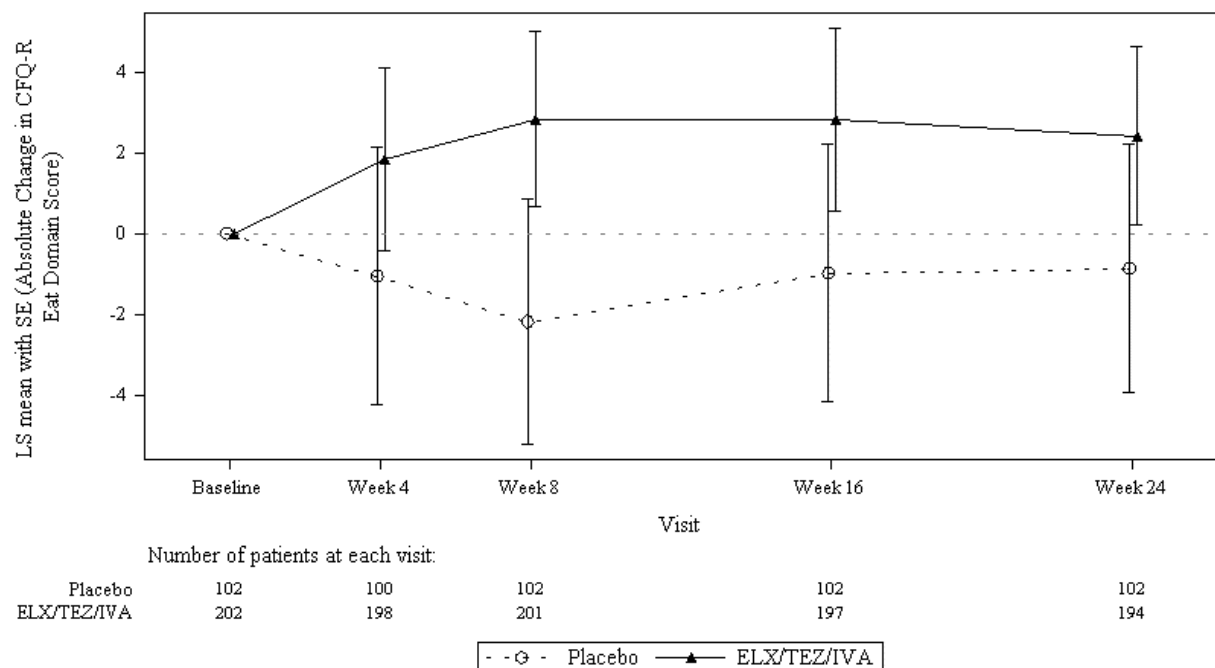


Abbildung 4-22: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

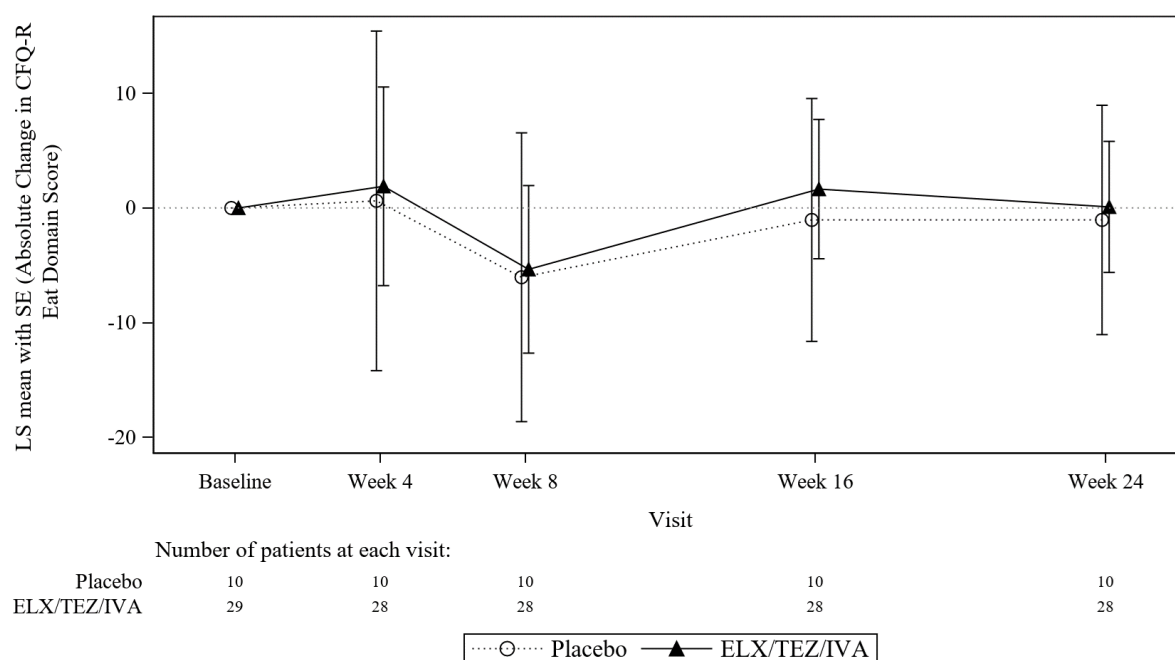


Abbildung 4-23: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

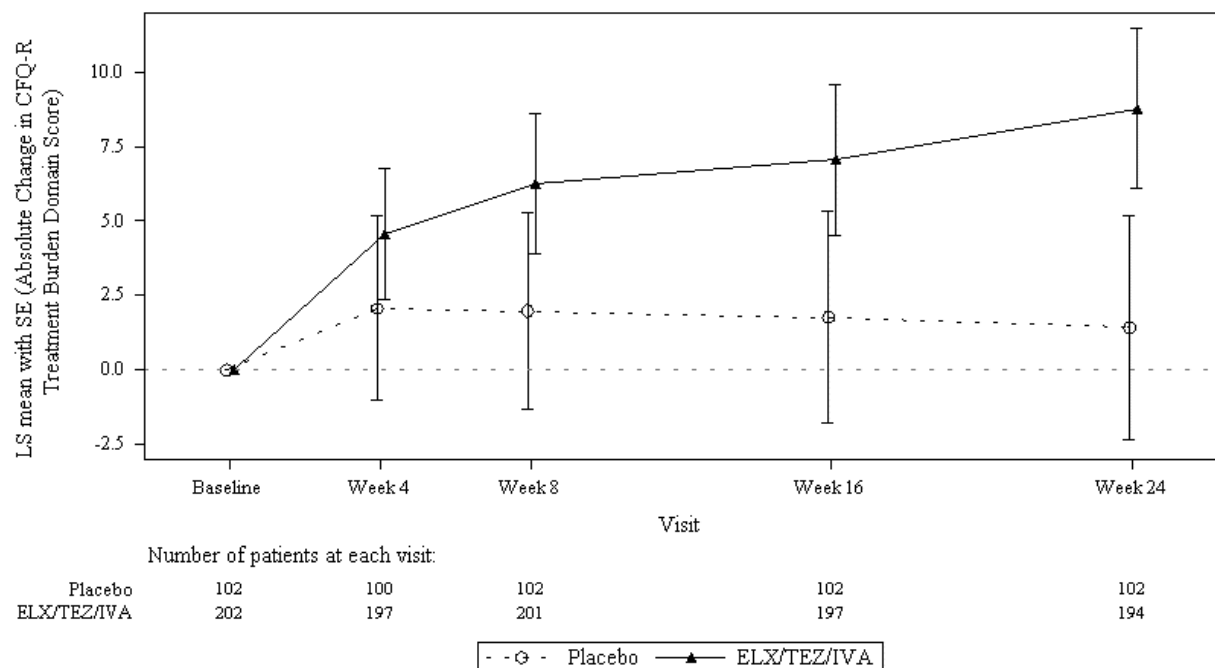


Abbildung 4-24: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

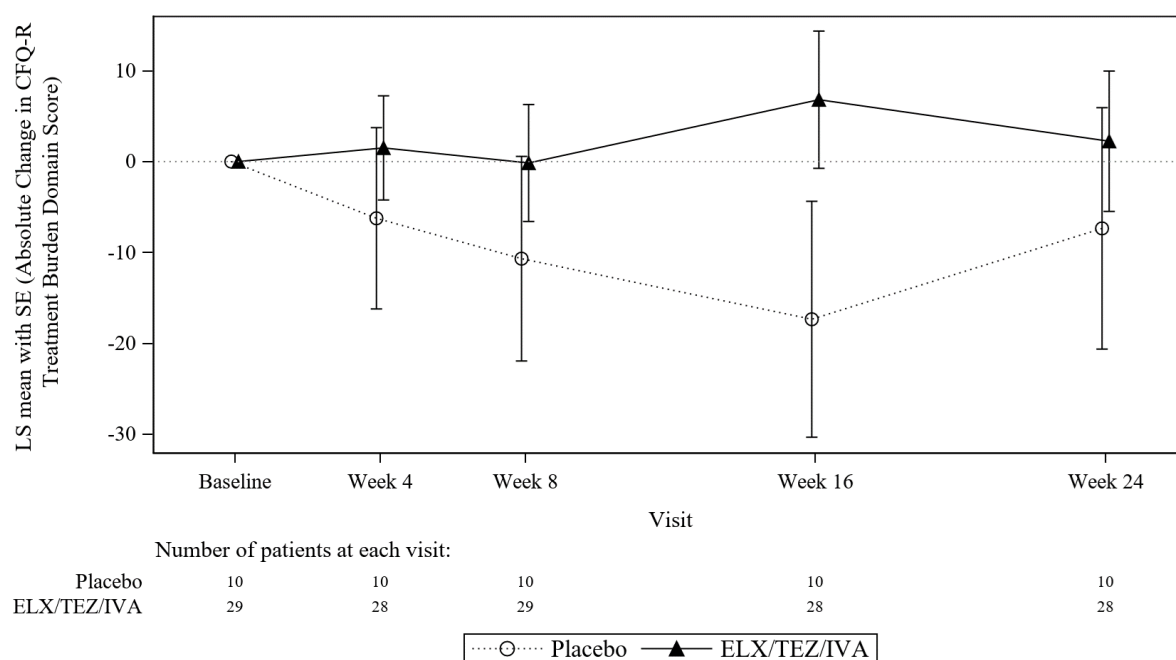


Abbildung 4-25: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

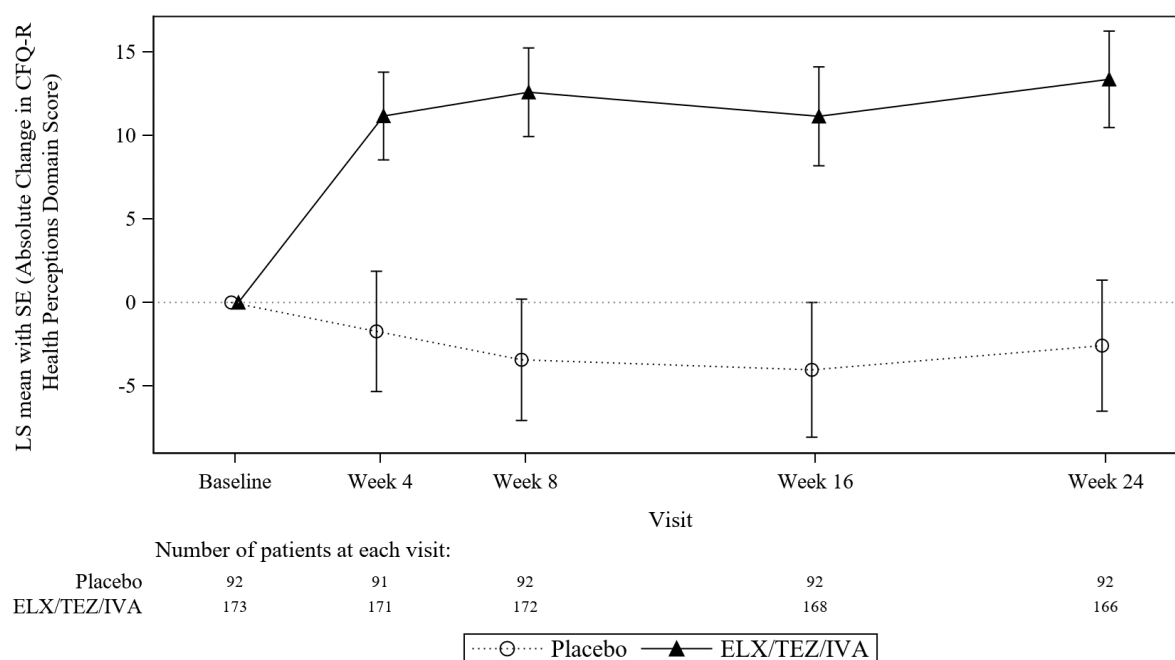


Abbildung 4-26: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.9.6 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

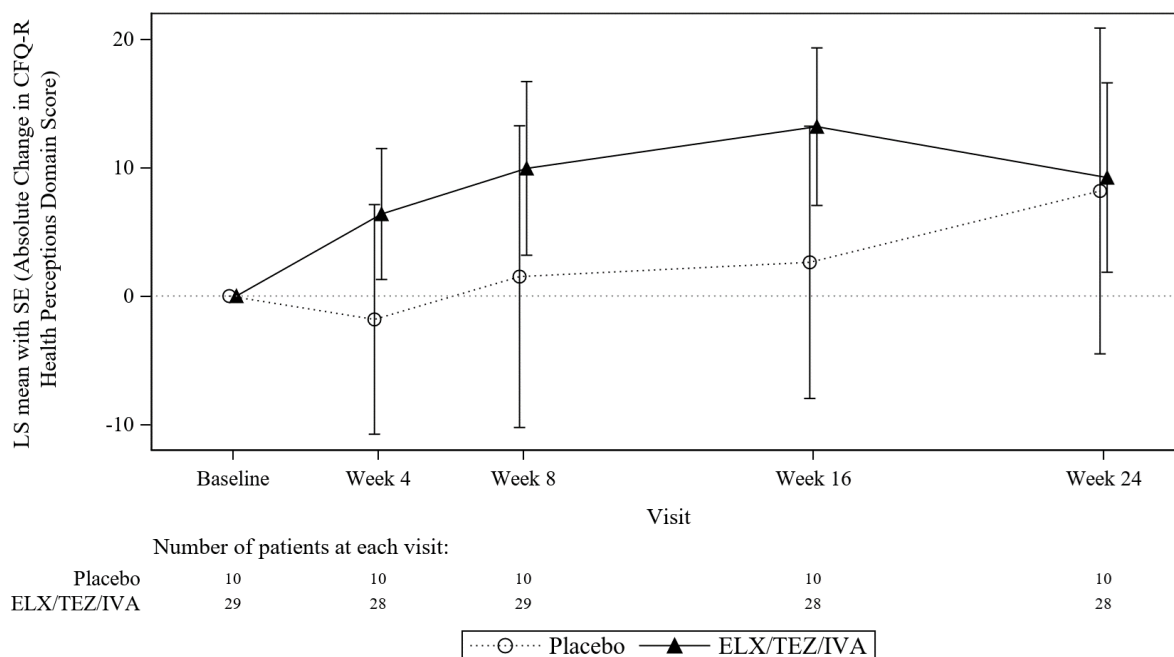


Abbildung 4-27: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

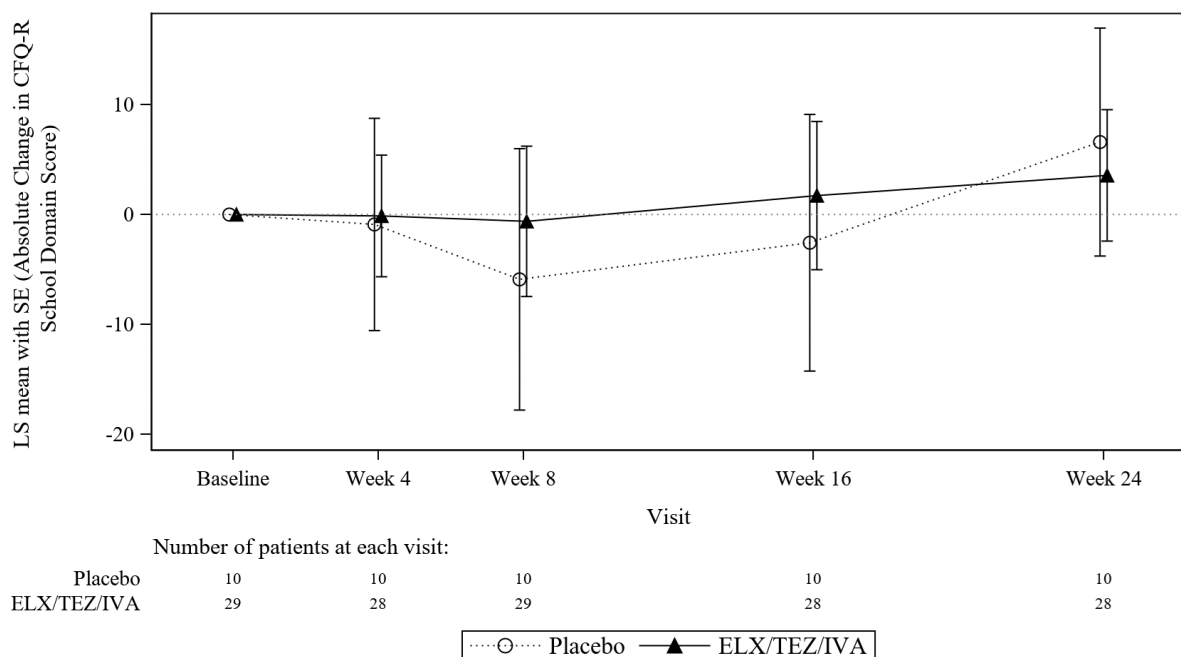


Abbildung 4-28: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten [Eltern-Version] des CFQ-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Quelle: Figure 2.1.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Anzahl der Todesfälle Anteil der Patientinnen und Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers verursachte bzw. Behandlungs-/Studienabbruch aufgrund von Tod. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI und p-Wert angegeben. Die Analysen und die Darstellung beruhen jeweils auf dem Safety Set.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl der Todesfälle			
IVA/TEZ/ELX	1 (0,49)	205	NA
PLA	0 (0,0)	102	NA 0,00 [-0,00; 0,01]; p=0,3161
MedDRA Version 26.0. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.1 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 3.1.7 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)			

Unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) trat während der Behandlungsphase ein Todesfall auf, im Placebo-Arm traten keine Todesfälle auf. Die betreffende Patientin oder der betreffende Patient starb im Alter von 70 Jahren nach früherem Tabakkonsum aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge, das nicht mit der Behandlung mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand (29).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten Es werden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet: • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das nicht zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählt und bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat. Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustands während der Studie, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 26.0 zusammengefasst. Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, das von einem dieser Ereignisse gefolgt wurde: • Tod • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung der Prüferin oder des Prüfers unter Berücksichtigung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien, Version 5.0). Bei der Beurteilung des Schweregrads eines UE bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde von der Prüferin oder vom Prüfer berücksichtigt, dass die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen können. Der Schweregrad eines UE, das durch einen Terminus beschrieben wird, der nicht in den CTCAE enthalten ist, wurde nach den folgenden Definitionen bestimmt: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3 (schwer), Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), Grad 5 (Tod). Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit:

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE			
IVA/TEZ/ELX	192 (93,66)	205	1,02 [0,95; 1,09]; p=0,6358 1,26 [0,50; 3,14]; p=0,6241 0,02 [-0,05; 0,08]; p=0,6346
PLA	94 (92,16)	102	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE			
IVA/TEZ/ELX	14 (6,83)	205	2,32 [0,68; 7,90]; p=0,1774 2,42 [0,68; 8,62]; p=0,1729 0,04 [-0,01; 0,09]; p=0,1095
PLA	3 (2,94)	102	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)			
IVA/TEZ/ELX	14 (6,83)	205	3,48 [0,81; 15,03]; p=0,0944 3,67 [0,82; 16,45]; p=0,0899 0,05 [0,00; 0,09]; p=0,0293
PLA	2 (1,96)	102	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten			
IVA/TEZ/ELX	5 (2,44)	205	NA NA 0,02 [0,00; 0,05]; p=0,0236
PLA	0 (0,00)	102	
MedDRA Version 26.0			
Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.			
Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus der Gesamtrate der UE ausgeschlossen.			
Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel.			
NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Tabelle 3.1.1, Tabelle 3.1.2, Tabelle 3.1.3 und Tabelle 3.1.4 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)			

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit UE beträgt im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 93,66%; im Placebo-Arm beträgt er 92,16%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 1,02 ([95%-KI: 0,95; 1,09]; p=0,6358).

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit SUE beträgt im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 6,83%; im Placebo-Arm beträgt er 2,94%. Es zeigt sich kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 2,32 ([95%-KI: 0,68; 7,90]; $p=0,1774$).

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad 3 oder 4) beträgt im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 6,83%; im Placebo-Arm beträgt er 1,96%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR beträgt 3,48 ([95%-KI: 0,81; 15,03]; $p=0,0944$).

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beträgt im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 2,44%. Die UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten, waren Diarrhoe, hepatische Zytolyse, Pneumonie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Adenokarzinom der Lunge und Ausschlag makulo-papulös. Im Placebo-Arm wies keine Patientin oder kein Patient ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Der Behandlungseffekt anhand des RR ist daher nicht berechenbar.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode). Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für • UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden, ODER UE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind,

Studie	Operationalisierung
	- SUE, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden, ODER SUE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, - schwere UE von CTCAE Grad 3 oder 4, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden, ODER schwere UE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. In diesem Abschnitt werden jeweils die SOC und PT dargestellt, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR ergab (p-Wert <0,05). Analysen zu den SOC und PT, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR ergab, sind in Anhang 4-G aufgeführt. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse nach SOC und PT getrennt nach maximalem Schweregrad sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärzten

oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	92 (44,88)	205	0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0411 0,62 [0,38; 1,00]; p=0,0486 -0,12 [-0,24; -0,00]; p=0,0461
PLA	58 (56,86)	102	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Grippe			
IVA/TEZ/ELX	18 (8,78)	205	4,48 [1,06; 18,93]; p=0,0415 4,81 [1,09; 21,16]; p=0,0376 0,07 [0,02; 0,12]; p=0,0046
PLA	2 (1,96)	102	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	72 (35,12)	205	11,94 [3,86; 36,98]; p<0,0001 17,87 [5,47; 58,36]; p<0,0001 0,32 [0,25; 0,39]; p<0,0001
PLA	3 (2,94)	102	
Ausschlag			
IVA/TEZ/ELX	45 (21,95)	205	22,39 [3,13; 160,13]; p=0,0020 28,41 [3,86; 209,31]; p=0,0010 0,21 [0,15; 0,27]; p<0,0001
PLA	1 (0,98)	102	

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Augenerkrankungen			
Gesamte SOC			
IVA/TEZ/ELX	21 (10,24)	205	5,22 [1,25; 21,85]; p=0,0235 5,71 [1,31; 24,84]; p=0,0203 0,08 [0,03; 0,13]; p=0,0010
PLA	2 (1,96)	102	
MedDRA Version 26.0.			
Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.			
SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden ODER 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind UND 3) ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag (p-Wert <0,05).			
Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus der Analyse ausgeschlossen.			
Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Tabelle 3.1.1 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)			

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums beträgt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 44,88%; im Placebo-Arm beträgt er 56,86%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das RR beträgt 0,79 ([95%-KI: 0,63; 0,99]; p=0,0411).

Für den PT Grippe der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen beträgt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 8,78%; im Placebo-Arm beträgt er 1,96%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Placebo, das RR beträgt 4,48 ([95%-KI: 1,06; 18,93]; p=0,0415).

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes beträgt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 35,12%; im Placebo-Arm beträgt er 2,94%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Placebo, das RR beträgt 11,94 ([95%-KI: 3,86; 36,98]; p<0,0001).

Für den PT Ausschlag der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes beträgt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 21,95%; im Placebo-Arm beträgt er 0,98%. Es zeigt sich ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Placebo, das RR beträgt 22,39 ([95%-KI: 3,13; 160,13]; $p=0,0020$).

Für die SOC Augenerkrankungen beträgt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 10,24%; im Placebo-Arm beträgt er 1,96%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Placebo, das RR beträgt 5,22 ([95%-KI: 1,25; 21,85]; $p=0,0235$).

Für die restlichen häufigen UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Es traten keine SUE nach SOC und PT auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Es traten keine schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT auf, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – RCT

Studie	Operationalisierung
VX21-445-124	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis von besonderem Interesse - erhöhte Transaminasewerte, - Hautausschlag, und Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis weiterer spezifischer UE - infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose, das bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat.

Studie	Operationalisierung
	Die UE von besonderem Interesse wurden durch folgende PT (gemäß MedDRA Version 26.0) kodiert. <u>Erhöhte Transaminasewerte</u> Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Hypertransaminasaemia, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, Transaminases increased <u>Hautausschlag</u> AGEP-DRESS overlap, Acute generalised exanthematous pustulosis, Anal rash, Cutaneous vasculitis, Dermatitis, Dermatitis allergic, Dermatitis atopic, Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Drug eruption, Drug hypersensitivity, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Epidermal necrosis, Epidermolysis, Erythema multiforme, Erythrodermic atopic dermatitis, Exfoliative rash, Fixed eruption, Generalised bullous fixed drug eruption, Immune-mediated dermatitis, Lichen planus pemphigoides, Mucocutaneous rash, Mucocutaneous toxicity, Nodular rash, Oculomucocutaneous syndrome, Penile dermatitis, Perioral dermatitis, Periorbital dermatitis, Rash, Rash erythematous, Rash follicular, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash morbilliform, Rash papular, Rash papulosquamous, Rash pruritic, Rash pustular, Rash rubelliform, Rash scarlatiniform, Rash vesicular, SJS-TEN overlap, Scrotal dermatitis, Severe cutaneous adverse reaction, Skin exfoliation, Skin necrosis, Skin toxicity, Stevens-Johnson syndrome, Systemic contact dermatitis, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, Type IV hypersensitivity reaction, Urticaria, Urticaria papular, Urticaria vesiculosa, Urticaria dermatitis, Urticarial vasculitis, Vasculitic rash Weitere spezifische UE wurden durch folgende PT (gemäß MedDRA Version 26.0) kodiert. <u>Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose</u> Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE 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
VX21-445-124	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. Insgesamt ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Erhöhte Transaminasewerte			
IVA/TEZ/ELX	8 (3,90)	205	NA NA 0,04 [0,01; 0,07]; p=0,0039
PLA	0 (0,00)	102	

Studie VX21-445-124	IVA/TEZ/ELX vs. PLA		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Hautausschlag			
IVA/TEZ/ELX	55 (26,83)	205	9,12 [2,92; 28,45]; p=0,0001 12,10 [3,68; 39,75]; p<0,0001 0,24 [0,17; 0,31]; p<0,0001
PLA	3 (2,94)	102	
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose			
IVA/TEZ/ELX	31 (15,12)	205	0,42 [0,28; 0,63]; p<0,0001 0,31 [0,18; 0,55]; p<0,0001 -0,21 [-0,32; -0,11]; p<0,0001
PLA	37 (36,27)	102	
MedDRA Version 26.0			
Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztafel.			
NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: Tabelle 14.3.2.8, Tabelle 14.3.2.9 und Tabelle 14.3.1.2 aus dem Studienbericht der Studie VX21-445-124 (29) und Tabelle 3.1.5, Tabelle 3.1.6 und Tabelle 3.1.8 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)			

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit erhöhten Transaminasewerten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm beträgt 3,90%; im Placebo-Arm wies keine Patientin oder kein Patient erhöhte Transaminasewerte auf. Der Behandlungseffekt anhand des RR ist daher nicht berechenbar. Alle Ereignisse waren mild oder moderat (Grad 1/2), es traten keine schweren (Grad 3/4) oder schwerwiegenden Ereignisse der erhöhten Transaminasewerte auf (29).

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hautausschlag im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm beträgt 26,83%; im Placebo-Arm beträgt er 2,94%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Placebo, das RR beträgt 9,12 ([95%-KI: 2,92; 28,45]; p=0,0001). Der Großteil der Ereignisse war mild oder moderat (Grad 1/2). Schwere Hautausschläge (Grad 3/4) traten unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei fünf Patientinnen oder Patienten auf (2,44%). Schwerwiegender Hautausschlag trat bei einer Patientin oder einem Patienten (0,49%) im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm auf, dieses Ereignis führte zum Abbruch der Therapie. Die Hautausschläge im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm traten zeitnah nach Therapiebeginn auf (Median: 11 Tage, Spanne: 2-168 Tage), die Dauer der Ereignisse betrug im Median 9,5 Tage (Spanne: 1-110 Tage) (29).

Eine infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zeigten 15,12% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm, im Placebo-Arm waren es 36,27%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das

RR beträgt 0,42 ([95%-KI: 0,28; 0,63]; $p < 0,0001$). Dieser Vorteil in den UE bestätigt den in der Morbidität gezeigten Vorteil hinsichtlich der pulmonalen Exazerbationen (Abschnitt 4.3.1.3.4). Eine schwere infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (Grad 3/4) trat bei 10,8% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm und bei 2% der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm auf (29).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

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.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Folgende Subgruppen wurden für die Studie VX21-445-124 analysiert und die entsprechenden Ergebnisse für alle Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre)
- FEV₁% zu Baseline (<70%, ≥70%)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Europa)

Die Subgruppen Alter zu Screening, FEV₁% zu Baseline und Geschlecht waren a priori für den primären Endpunkt geplant. Die Subgruppe Region wurde nachträglich im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung definiert. Die Wahl der Trennpunkte für quantitative Merkmale wurde in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. FEV₁% spiegelt dabei den Schweregrad der Erkrankung wider.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt generell dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg für eine Interaktion vorliegt, d. h. $p < 0,05$ für den Interaktionstest. In allen anderen Fällen wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalysen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier (132). Demnach werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patientinnen und Patienten umfasst bzw. falls bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für UE, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienbene durchgeführt wurden, d. h. die entsprechenden Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.1.3) hierfür greifen und wenn das RR für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ($p < 0,05$). Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen auf Ebene der SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, deren Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist.

Tabelle 4-59 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter zu Screening	FEV ₁ % zu Baseline	Geschlecht	Region
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
VX21-445-124	●	●	●	○
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands				
VX21-445-124	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration				
VX21-445-124	○	○	○	○
Morbidität: pulmonale Exazerbationen				
VX21-445-124	○	○	○	○
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens				
VX21-445-124	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens				
VX21-445-124	○	○	○	○
Mortalität: Anzahl der Todesfälle				
VX21-445-124	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten				
VX21-445-124	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT^a				
VX21-445-124	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE				
VX21-445-124	○	○	○	○

Endpunkt Studie	Alter zu Screening	FEV ₁ % zu Baseline	Geschlecht	Region
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt a: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur durchgeführt, wenn sie auf Gesamtstudienebene einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-60 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 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für VX21-445-124

Endpunkt Studie	Alter zu Screening	FEV ₁ % zu Baseline	Geschlecht	Region
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
VX21-445-124	0,0401	0,1537	0,7438	0,5642
Morbidität: absolute Veränderung des BMI				
VX21-445-124	0,1353	0,0531	0,6502	0,9028
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score				
VX21-445-124	0,4594	0,8672	0,8493	-
Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewichts				
VX21-445-124	0,0803	0,0374	0,9409	0,9776
Morbidität: absolute Veränderung des Körpergewichts z-Score				
VX21-445-124	0,2300	0,6004	0,9593	-
Morbidität: absolute Veränderung des Körpergröße z-Score				
VX21-445-124	0,3943	0,8981	0,6300	-
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration				
VX21-445-124	0,0233	0,0406	0,5233	0,1019
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation				
VX21-445-124	0,7523	0,6211	0,5210	0,4756
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation				
VX21-445-124	NC	0,7129	-	NC
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation				
VX21-445-124	0,6593	0,7335*	-	NC

Endpunkt Studie	Alter zu Screening	FEV ₁ % zu Baseline	Geschlecht	Region
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation				
VX21-445-124	0,7081	0,4526	0,5596	0,4807
Morbidität: Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation				
VX21-445-124	0,9957	0,6613	-	0,9972
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation				
VX21-445-124	0,6550	0,6819	-	0,9901
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,0794	0,0056	0,5824	0,1286
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,5176	-
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]				
VX21-445-124	0,2290	0,0574	0,6916	0,7535
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,4080	-
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,3165	0,5473	0,6138	0,3087
Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,6827	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,0146	<0,0001	0,1467	0,3569
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,1123	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]				
VX21-445-124	0,9210	0,1343	0,1385	0,3891
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,8498	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,2380	0,1833	0,3647	0,9327

Endpunkt Studie	Alter zu Screening	FEV ₁ % zu Baseline	Geschlecht	Region
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,0664	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,2974	0,0988	0,0316	0,2140
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]				
VX21-445-124	0,6718	0,1792	0,9308	0,0878
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,5028	0,1572	0,0412	0,1572
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,8784	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,6934	0,3168	0,0674	0,0432
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,9917	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]				
VX21-445-124	0,2944	0,7852	0,4489	0,9682
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,9510	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]				
VX21-445-124	0,0203	0,0026	0,3638	0,1249
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,9062	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version]				
VX21-445-124	n.b.	-	0,0498	-
Mortalität: Anzahl der Todesfälle				
VX21-445-124	-	-	-	-

Endpunkt Studie	Alter zu Screening	FEV ₁ % zu Baseline	Geschlecht	Region
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE				
VX21-445-124	0,8535	0,6503	0,5356	0,5877*
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE				
VX21-445-124	0,5455	0,1231	0,1489	0,1720
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)				
VX21-445-124	0,1287	-	0,1253	0,5282
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
VX21-445-124	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
VX21-445-124	0,6170	0,9465	0,6204	0,5037
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – PT Grippe				
VX21-445-124	0,5245	0,1369	0,5993	>0,9999
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
VX21-445-124	0,2602	0,5537	0,8109	0,3836
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – PT Ausschlag				
VX21-445-124	0,5265	0,2167	0,2998	0,5603
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – SOC Augenerkrankungen				
VX21-445-124	0,3906	0,0935	0,0531	0,6029
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – erhöhte Transaminasewerte				
VX21-445-124	-	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – Hautausschlag				
VX21-445-124	0,2271	0,5468	0,7550	0,3640
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose				
VX21-445-124	0,3659	0,5263	0,8467	0,8620

Endpunkt Studie	Alter zu Screening	FEV ₁ % zu Baseline	Geschlecht	Region
Subgruppen-Kriterien: Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens zehn Patientinnen und Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens zehn Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). p-Werte für UE auf Ebene der SOC/PT werden nur dann berichtet, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) Das Ergebnis für die Gesamtpopulation ist statistisch signifikant (p-Wert des RR <0,05) und 2) mindestens zehn Patientinnen und Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 3) für dichotome Endpunkte mindestens zehn Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Für die restlichen Auswertungen zur Sicherheit/Verträglichkeit werden die p-Werte berichtet, falls die Bedingungen 2) und 3) erfüllt sind. Die p-Werte werden für jeden Subgruppenfaktor nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben. Für kontinuierliche Endpunkte wird der Interaktions-p-Wert anhand eines MMRM berechnet mit Behandlung, Visite, Subgruppe, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als feste Effekte, adjustiert nach Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Bei der Analyse des BMI z-Score, des Körpergewicht z-Score und des Körpergröße z-Score wurde keine Adjustierung nach Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) vorgenommen. Für den Subgruppenfaktor Alter zu Screening wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für die binären Analysen der pulmonalen Exazerbationen wird der Interaktions-p-Wert für das RR anhand eines GLM berechnet mit der Behandlung, Subgruppe, der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, adjustiert nach Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen. Für den Subgruppenfaktor Alter zu Screening wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Falls das Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Regressionsmodell mit log-link verwendet. In diesem Fall wird der p-Wert mit „*“ gekennzeichnet. Für Ereigniszeitanalysen der Wirksamkeitsendpunkte wird der Interaktions-p-Wert für das HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe sowie des Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen. Für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening wird die entsprechende Kovariable aus dem jeweiligen Modell entfernt. Für die Analysen zur Sicherheit/Verträglichkeit wird der Interaktions-p-Wert für das RR anhand eines GLM berechnet mit der Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen (binomial-Verteilung mit log-Link). Falls das generalisierte lineare Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch ein „*“ gekennzeichnet. NC: Modell konvergiert nicht n.b.: Subgruppe wurde nicht berechnet. Der Fragebogen wurde nur bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren, von den Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer ausgefüllt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.1, Tabelle 2.2.2.1, Tabelle 2.2.3.1, Tabelle 2.2.4.1, Tabelle 2.2.5.1, Tabelle 2.2.6.1, Tabelle 2.2.7.1, Tabelle 2.2.8.1, Tabelle 2.2.9.1, Tabelle 2.2.9.5, Tabelle 2.2.12.1, Tabelle 2.2.15.1, Tabelle 2.2.16.1, Tabelle 2.2.17.1, Tabelle 2.2.18.1, Tabelle 3.2.1.1, Tabelle 3.2.2.1, Tabelle 3.2.3.1, Tabelle 3.2.4.1, Tabelle 3.2.5.1, Tabelle 3.2.6.1, Tabelle 3.2.7.1 und Tabelle 3.2.8.1 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)				

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.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen pro Endpunkt dargestellt. Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da es sich ausschließlich um Ergebnisse einer einzelnen RCT handelt.

4.3.1.3.11.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Alter zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)								
Alter zu Screening (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0401)								
<18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	44	77,98±13,58	25	90,63±11,97	25	13,57±14,63	37	10,89 [4,20; 17,58]; p=0,0020 0,77 [0,19; 1,34]; p=0,0102
PLA	20	81,15±13,07	17	79,29±14,81	17	0,51±12,42	19	
≥18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	161	64,64±17,47	135	71,66±17,82	135	8,71±8,44	155	8,61 [6,70; 10,53]; p<0,0001 1,21 [0,91; 1,50]; p<0,0001
PLA	82	64,86±17,76	74	63,12±18,36	74	-1,16±6,28	79	
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.								
In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV ₁ %, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Für die Subgruppe Alter zu Screening wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem MMRM-Modell entfernt. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt.								
SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: Tabelle 2.2.1.1 und Tabelle 2.2.1.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zeigte sich für Patientinnen und Patienten im Alter von <18 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: 10,89 [4,20; 17,58]; p=0,0020). Der Effekt ist nicht klinisch relevant. Für Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: 8,61 [6,70; 10,53]; p<0,0001), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: 1,21 [0,91; 1,50];

$p < 0,0001$). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten < 18 Jahre als auch ≥ 18 Jahre zeigten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergewichts zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors $FEV_1\%$ zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges‘ g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung des Körpergewichts								
FEV ₁ % zu Baseline (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0374)								
<70%								
IVA/TEZ/ELX	104	65,31±16,33	99	67,80±16,75	99	3,00±2,96	99	2,07 [1,06; 3,08]; p<0,0001 0,69 [0,35; 1,04]; p=0,0001
PLA	52	64,98±15,10	52	65,91±14,89	52	0,93±2,93	52	
≥70%								
IVA/TEZ/ELX	101	58,47±19,99	97	60,59±19,72	97	1,88±2,49	97	0,48 [-0,27; 1,23]; p=0,2085 0,22 [-0,12; 0,56]; p=0,2081
PLA	50	61,37±18,23	50	62,78±18,35	50	1,41±1,45	50	

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung zu Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.5.1 und Tabelle 2.2.5.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergewichts zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von <70% ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: 2,07 [1,06; 3,08]; p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,69 [0,35; 1,04]; p=0,0001). Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von ≥70% zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (ΔLS MW [95%-KI]: 0,48 [-0,27; 1,23]; p=0,2085). Die Effekte sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von <70% deutlicher ist. Der Baseline-Wert des Körpergewichts war im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bei Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von ≥70% niedriger (58,47 kg) als bei Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von <70% (65,31 kg). Da die Effekte zudem gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenfaktoren Alter zu Screening und FEV₁% zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges‘ g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration								
Alter zu Screening (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0233)								
<18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	44	93,45±17,13	39	57,17±25,80	39	-37,82± 23,19	44	-35,97 [-45,24; -26,69]; p<0,0001 -1,69 [-2,30; -1,08]; p<0,0001
PLA	20	81,53±25,03	20	81,03±26,46	20	-0,50±9,81	20	
≥18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	158	75,63±27,86	145	48,62±27,74	142	-27,40± 20,46	156	-26,14 [-30,26; -22,03]; p<0,0001 -1,70 [-2,01; -1,39]; p<0,0001
PLA	80	73,60±29,44	79	73,77±28,96	77	-0,06±8,74	80	
FEV ₁ % zu Baseline (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0406)								
<70%								
IVA/TEZ/ELX	102	76,14±29,02	91	50,09±27,98	89	-26,77± 21,23	102	-24,31 [-29,44; -19,18]; p<0,0001 -1,61 [-2,00; -1,23]; p<0,0001
PLA	50	78,12±28,54	49	77,42±27,54	47	-1,20±9,62	50	
≥70%								
IVA/TEZ/ELX	100	82,95±24,20	93	50,76±27,15	92	-32,43± 21,39	98	-32,23 [-37,86; -26,61]; p<0,0001 -1,97 [-2,38; -1,56]; p<0,0001
PLA	50	72,25±28,78	50	73,09±29,52	50	0,84±8,18	50	

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt, jedoch wird Tag 15 bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt. Für die Subgruppe Alter zu Screening wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem MMRM-Modell entfernt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.2.1 und Tabelle 2.2.2.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zeigte sich für Patientinnen und Patienten im Alter zu Screening von <18 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: -35,97 [-45,24; -26,69]; p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,69 [-2,30; -1,08]; p<0,0001). Für Patientinnen und Patienten im Alter zu Screening von ≥18 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: -26,14 [-30,26; -22,03]; p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,70 [-2,01; -1,39]; p<0,0001). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten <18 Jahre als auch ≥18 Jahre zeigten eine signifikante Verbesserung der Schweißchlorid-Konzentration unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von <70% ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: -24,31 [-29,44; -19,18]; p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,61 [-2,00; -1,23]; p<0,0001). Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von ≥70% zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: -32,23

[-37,86; -26,61]; $p < 0,0001$), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95%-KI]: -1,97 [-2,38; -1,56]; $p < 0,0001$). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von $< 70\%$ als auch $\geq 70\%$ zeigten eine signifikante Verbesserung der Schweißchlorid-Konzentration unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p -Werte für die Interaktionstests zeigten.

4.3.1.3.11.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors FEV₁% zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Die Abbildungen für den Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik anhand des CFQ-R sind in Anhang 4-G getrennt nach Subgruppe dargestellt.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
FEV ₁ % zu Baseline (p -Wert des Interaktionstest: $p=0,0056$)								
<70%								
IVA/TEZ/ELX	103	55,44±20,14	100	79,74±17,67	99	24,27±20,80	103	25,31 [19,94; 30,69]; $p < 0,0001$ 1,58 [1,20; 1,95]; $p < 0,0001$
PLA	52	60,62±23,14	52	57,26±23,76	52	-3,35±17,55	52	

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
≥70%								
IVA/TEZ/ELX	99	73,20±17,08	97	87,89±14,06	95	14,92±19,63	99	14,07 [8,25; 19,89]; p<0,0001
PLA	50	71,22±17,89	50	69,94±20,88	50	-1,28±20,14	50	0,83 [0,47; 1,18]; p<0,0001
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerrte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.9.1 und Tabelle 2.2.9.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von <70% ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: 25,31 [19,94; 30,69]; p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,58 [1,20; 1,95]; p<0,0001). Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von ≥70% zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: 14,07 [8,25; 19,89]; p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,83 [0,47; 1,18]; p<0,0001). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% <70% als auch ≥70% zeigten eine signifikante Verbesserung in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.6 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Alter zu Screening und FEV₁% zu Baseline. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Geschlecht. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Geschlecht. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Region. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Alter zu Screening und FEV₁% zu Baseline. Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenfaktors Geschlecht. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Die Abbildungen für den Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R sind in Anhang 4-G getrennt nach Subgruppe dargestellt.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX21-445-124)

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
Alter zu Screening (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0146)								
<18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	42	85,32±17,41	42	88,82±16,61	40	3,96±18,32	42	4,56 [-3,95; 13,08]; p=0,2878 0,24 [-0,30; 0,78]; p=0,3825
PLA	20	84,51±18,23	20	80,96±25,21	20	-3,55±18,01	20	
≥18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	160	63,00±26,37	155	75,85±22,92	154	13,32±19,30	160	14,78 [10,56; 19,00]; p<0,0001 0,92 [0,65; 1,20]; p<0,0001
PLA	82	63,52±26,44	82	61,03±27,52	82	-2,49±15,39	82	
FEV ₁ % zu Baseline (p-Wert des Interaktionstest: p<0,0001)								
<70%								
IVA/TEZ/ELX	102	56,48±27,45	100	74,56±24,24	98	18,39±20,04	102	19,97 [14,36; 25,58]; p<0,0001 1,19 [0,83; 1,56]; p<0,0001
PLA	52	60,74±27,09	52	56,78±28,91	52	-3,95±15,70	52	
≥70%								
IVA/TEZ/ELX	100	79,03±19,53	97	82,80±19,43	96	4,25±15,96	100	5,70 [0,89; 10,51]; p=0,0204 0,40 [0,06; 0,75]; p=0,0212
PLA	50	74,81±23,71	50	73,41±24,79	50	-1,39±16,06	50	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0316)								
männlich								
IVA/TEZ/ELX	92	71,63±16,09	88	77,53±15,68	87	5,52±12,87	91	5,04 [1,34; 8,74]; p=0,0080 0,47 [0,12; 0,82]; p=0,0086
PLA	50	70,84±18,51	50	68,63±19,53	50	-2,21±14,51	50	

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
weiblich								
IVA/TEZ/ELX	111	61,52±20,12	109	72,46±18,94	107	11,05±15,73	111	10,87 [6,33; 15,40]; p<0,0001
PLA	52	66,47±18,22	52	62,19±20,43	52	-4,28±16,77	52	0,79 [0,45; 1,13]; p<0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0412)								
männlich								
IVA/TEZ/ELX	91	80,10±20,92	88	86,49±18,87	87	6,00±19,38	91	1,08 [-3,80; 5,96]; p=0,6620
PLA	50	79,11±25,06	50	80,22±23,36	50	1,11±13,88	50	0,08 [-0,27; 0,42]; p=0,6611
weiblich								
IVA/TEZ/ELX	111	76,38±23,55	109	80,02±21,16	107	3,84±19,67	111	7,46 [2,42; 12,50]; p=0,0040
PLA	52	82,91±19,24	52	78,85±22,14	52	-4,06±14,93	52	0,49 [0,15; 0,82]; p=0,0044
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]								
Region (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0432)								
Nordamerika								
IVA/TEZ/ELX	14	94,44±11,32	14	88,89±25,41	14	-5,56±18,36	14	-8,00 [-19,09; 3,09]; p=0,1472
PLA	10	86,67±28,59	10	92,22±18,18	10	5,56±15,04	10	-0,61 [-1,46; 0,24]; p=0,1505
Europa								
IVA/TEZ/ELX	188	87,29±20,51	183	91,07±17,29	180	3,33±17,10	188	4,70 [1,18; 8,22]; p=0,0090
PLA	92	89,86±16,19	92	88,29±17,62	92	-1,57±11,24	92	0,33 [0,08; 0,58]; p=0,0095
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]								
Alter zu Screening (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0203)								
<18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	13	72,65±16,74	12	86,11±21,25	12	12,96±20,56	13	4,02 [-13,58; 21,62]; p=0,6397
PLA	10	64,44±17,99	10	65,56±17,72	10	1,11±21,24	10	0,17 [-0,67; 1,02]; p=0,6727

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges‘ g [95%-KI]; p-Wert
≥18 Jahre								
IVA/TEZ/ELX	160	54,44±23,59	155	68,46±21,32	154	14,00±21,92	160	16,49 [12,27; 20,71]; p<0,0001 1,04 [0,76; 1,32]; p<0,0001
PLA	82	58,94±21,29	82	55,69±23,59	82	-3,25±12,89	82	
FEV ₁ % zu Baseline (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0026)								
<70%								
IVA/TEZ/ELX	100	48,89±23,48	96	69,44±19,88	96	20,14±20,48	100	20,77 [15,25; 26,29]; p<0,0001 1,29 [0,92; 1,66]; p<0,0001
PLA	49	55,56±22,68	49	53,29±25,15	49	-2,27±12,62	49	
≥70%								
IVA/TEZ/ELX	73	65,30±20,37	71	70,11±24,17	70	5,40±20,70	73	7,89 [1,83; 13,94]; p=0,0112 0,49 [0,11; 0,88]; p=0,0124
PLA	43	64,08±17,96	43	60,72±20,19	43	-3,36±15,44	43	
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version]								
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstest: p=0,0498)								
männlich								
IVA/TEZ/ELX	16	81,25±15,96	16	80,21±17,97	15	-0,56±18,76	16	-5,56 [-21,21; 10,09]; p=0,4662 -0,37 [-1,40; 0,67]; p=0,4697
PLA	5	85,00±6,97	5	96,67±7,45	5	11,67±4,56	5	
weiblich								
IVA/TEZ/ELX	13	71,79±22,70	14	80,36±14,10	13	8,97±16,48	13	6,58 [-10,57; 23,72]; p=0,4282 0,41 [-0,66; 1,48]; p=0,4326
PLA	5	81,67±19,90	5	86,67±21,73	5	5,00±12,64	5	

Studie VX21-445-124	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24		Mittlere Änderung über Woche 24 (MMRM)	
							Differenz IVA/TEZ/ELX - PLA	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD	N	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, der Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation) als Kovariablen ein. Alle Werte bis Woche 24 wurden im Modell berücksichtigt. Für den Subgruppenfaktor Alter zu Screening wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für die Domänen zur Eltern-Version wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) ebenfalls aus dem Modell entfernt. SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (IVA/TEZ/ELX vs. Placebo) geteilt durch die gepoolte SD. Der unverzerzte Schätzer von Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor $1-3/(4m-1)$, wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.9.1, Tabelle 2.2.9.3, Tabelle 2.2.9.5, Tabelle 2.2.9.7, Tabelle 2.2.12.1 und Tabelle 2.2.12.3 der Zusatzanalysen für Studie VX21-445-124 (138)								

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigte sich für Patientinnen und Patienten im Alter zu Screening von <18 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (ΔLS MW [95%-KI]: 4,56 [-3,95; 13,08]; p=0,2878). Für Patientinnen und Patienten ≥18 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ΔLS MW [95%-KI]: 14,78 [10,56; 19,00]; p<0,0001). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,92 [0,65; 1,20]; p<0,0001). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten <18 Jahre als auch ≥18 Jahre zeigten eine Verbesserung in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), wobei der Effekt in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter zu Screening ≥18 Jahre deutlicher ist. Der Baseline-Wert war bei Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre niedriger (63,00 Punkte im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bzw. 63,52 Punkte im Placebo-Arm) als bei Patientinnen und Patienten <18 Jahre (85,32 Punkte bzw. 84,51 Punkte). Da die Effekte zudem gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigte sich für Patientinnen und

Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von <70% ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 19,97 [14,36; 25,58]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,19 [0,83; 1,56]; $p < 0,0001$). Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% zu Baseline von $\geq 70\%$ zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 5,70 [0,89; 10,51]; $p = 0,0204$). Der Effekt ist nicht klinisch relevant. Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% <70% als auch $\geq 70\%$ zeigten eine signifikante Verbesserung in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Der Baseline-Wert war bei Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% <70% niedriger (56,48 Punkte im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]-Arm bzw. 60,74 Punkte im Placebo-Arm) als bei Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% $\geq 70\%$ (79,03 Punkte bzw. 74,81 Punkte). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigte sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 5,04 [1,34; 8,74]; $p = 0,0080$). Der Effekt ist nicht klinisch relevant. Für weibliche Patientinnen zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 10,87 [6,33; 15,40]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,79 [0,45; 1,13]; $p < 0,0001$). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl weibliche Patientinnen als auch männliche Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung in der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigte sich für männliche Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW [95%-KI]: 1,08 [-3,80; 5,96]; $p = 0,6620$). Für weibliche Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 7,46 [2,42; 12,50]; $p = 0,0040$). Der Effekt ist nicht klinisch relevant. Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen als auch Patienten zeigten eine Verbesserung in der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), wobei der Effekt in der Subgruppe der weiblichen Patientinnen deutlicher ist. Der Baseline-Wert war im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bei weiblichen Patientinnen niedriger (76,38 Punkte) als bei männlichen Patienten (80,10 Punkte). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigte sich für Patientinnen und Patienten aus Nordamerika kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW [95%-KI]: -8,00 [-19,09; 3,09]; $p=0,1472$). Für Patientinnen und Patienten aus Europa zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 4,70 [1,18; 8,22]; $p<0,0090$). Der Effekt ist nicht klinisch relevant. Die Verteilung der Patientinnen und Patienten in den Subgruppenkategorien war recht unausgeglichen; 14 Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bzw. zehn Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm stammten aus Nordamerika und 188 Patientinnen und Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm bzw. 92 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm stammten aus Europa. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] zeigte sich für Patientinnen und Patienten im Alter zu Screening von <18 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW [95%-KI]: 4,02 [-13,58; 21,62]; $p=0,6397$). Für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 16,49 [12,27; 20,71]; $p<0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,04 [0,76; 1,32]; $p<0,0001$). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten <18 Jahre als auch Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre zeigten eine Verbesserung in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), wobei der Effekt in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre deutlicher ist. Der Baseline-Wert war bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre deutlich niedriger (54,44 Punkte im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]-Arm bzw. 58,94 Punkte im Placebo-Arm) als bei Patientinnen und Patienten <18 Jahre (72,65 Punkte bzw. 64,44 Punkte). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einem $FEV_1\%$ zu Baseline von $<70\%$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 20,77 [15,25; 26,29]; $p<0,0001$). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 1,29 [0,92; 1,66]; $p<0,0001$). Für Patientinnen und Patienten mit einem $FEV_1\%$ zu Baseline von $\geq 70\%$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Δ LS MW [95%-KI]: 7,89 [1,83; 13,94]; $p=0,0112$). Der Effekt ist nicht klinisch relevant. Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet, das heißt sowohl Patientinnen und Patienten mit

einem FEV₁% zu Baseline von <70% als auch Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% von ≥70% zeigten eine signifikante Verbesserung in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Der Baseline-Wert war bei Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% <70% niedriger (48,89 Punkte im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]-Arm bzw. 55,56 Punkte im Placebo-Arm) als bei Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% ≥70% (65,30 Punkte bzw. 64,08 Punkte). Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version] zeigte sich für männliche Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW [95%-KI]: -5,56 [-21,21; 10,09]; p=0,4662). Für weibliche Patientinnen zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW [95%-KI]: 6,58 [-10,57; 23,72]; p=0,4282). Sowohl in der Subgruppe der männlichen Patienten als auch in der Subgruppe der weiblichen Patientinnen gehen in beiden Studienarmen nur wenige Beobachtungen in die Analyse ein. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.7 Subgruppenanalysen: Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patientinnen und Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.1.3.11.8 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patientinnen und Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

4.3.1.3.11.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten.

4.3.1.3.11.10 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE – RCT

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da sich keine statistisch signifikanten p-Werte für die Interaktionstests zeigten bzw. die Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da die Subgruppenkriterien (Mindestanzahl an Patientinnen und Patienten und/oder Mindestanzahl an Ereignissen) nicht erfüllt waren.

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).

Tabelle 4-66: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
VX21-445-124	ClinicalTrials.gov: NCT05274269 (133) EU-CTR: 2021-005320-38 (134) ICTRP: NCT05274269 (135)	-	(29, 138)

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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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 4-70: 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 4-71: 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 4.3.1.3.11.

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 4-72: 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 4-73: 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 4-74: 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 4-75: 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 4.3.1.3.11.**

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

Da die im Abschnitt 4.3.1.1 identifizierte Studie VX21-445-124 Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren einschloss und für Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren keine RCT identifiziert wurde, wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit Kindern zwischen 2 und 5 Jahren durchgeführt, um das Anwendungsgebiet vollständig abzudecken.

Unabhängig davon wurde die Studie VX21-445-125 herangezogen, da es sich um die Verlängerungsstudie der RCT VX21-445-124 handelt. Die Darstellung umfasst die Daten der Patientinnen und Patienten der Studie VX21-445-124 seit Baseline bis zum Interimsdatenschnitt der Verlängerungsstudie nach 48 Wochen (insgesamt 72 Wochen). Diese Patientinnen und Patienten hatten die Studie VX21-445-124 beendet und wurden dann in Studie VX21-445-125 über weitere 96 Wochen behandelt und beobachtet. Es handelt sich dabei um über 95% aller Patientinnen und Patienten, die die Studie VX21-445-124 begonnen hatten, weshalb die Aufeinanderfolge der Studien VX21-445-124 und VX21-445-125 als eine Studie dargestellt werden kann.

Weiterhin wurden die in AWG B identifizierten Studien Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024) sowie die von Vertex finanzierten Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 und HEOR-23-445-014 dargestellt, da sie wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im Behandlungsalltag liefern und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Zudem wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit insgesamt 94 weiteren auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen im Vergleich zur RCT betrachtet. Damit liefern sie die bestmögliche Evidenz zu Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die nicht im Rahmen der RCT VX21-445-124 untersucht werden konnten.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VX21-445-125	ja	ja	laufend	Im Anschluss an Studie VX21-445-124 Teil A: Behandlung: 96 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage Teil B: Behandlung 96 Wochen Safety-Follow-Up: 4 Wochen Datenschnitt: Teil A: Interimsanalyse nach 48 Wochen	IVA/TEZ/ELX+IVA
VX22-CFD-016	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu zwei Jahre vor dem Indexdatum (21.10.2019 bis 01.12.2022) bis 31.12.2022	IVA/TEZ/ELX+IVA
VX20-CFD-007	nein	ja	laufend	Bis zu drei Jahre nach der Initiierung von IVA/TEZ/ELX bzw. TEZ/IVA (21.12.2020 - 31.12.2021)	IVA/TEZ/ELX+IVA
HEOR-23-445-014	nein	ja	abgeschlossen	2020-2023	IVA/TEZ/ELX+IVA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 06.03.2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	Nicht zutreffend

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen 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.

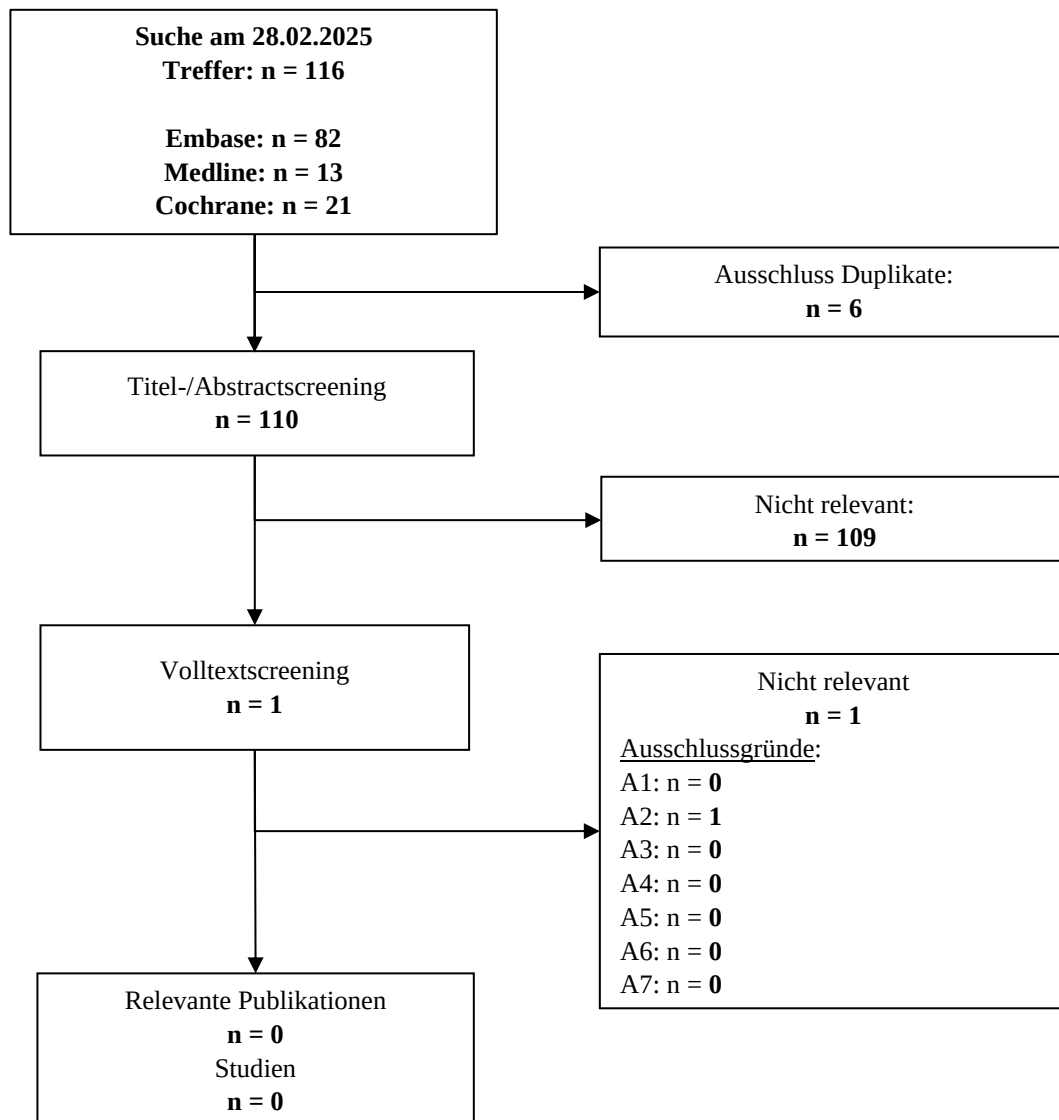


Abbildung 4-29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren) wurde am 28.02.2025 durchgeführt und erzielte insgesamt 116 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=6) verblieben 110 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 109 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Der verbleibende Treffer wurde im Volltext gesichtet und ausgeschlossen. Somit verblieben keine relevanten Publikationen (Abbildung 4-29).

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 4-11) 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 0.

[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 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)

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 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 28.02.2025 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 4-11) 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 4-79: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren)

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 11.03.2025 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

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 4-80: Studienpool – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads 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])
VX21-445-125	nein	ja	nein	nein	ja (145-148)	nein
VX22-CFD-016	ja	ja	nein	ja (149)	-	nein
VX20-CFD-007	nein	ja	nein	ja (31)	-	nein
HEOR-23-445-014	nein	ja	nein	nein	-	ja (34)
Burgel et al. (2024)	nein	nein	ja	nein	-	ja (33)
Cromwell et al. (2024)	nein	nein	ja	nein	-	ja (32)
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.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX21-445-125	Einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124	Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	<u>IVA/TEZ/ELX:</u> (N=297) <u>>12 Jahre:</u> 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <u>≥6 Jahre bis <12 Jahre</u> ≥30 kg: 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <30 kg: 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd	Im Anschluss an Studie VX21-445-124 <u>Teil A:</u> Behandlung: 96 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage <u>Teil B:</u> Behandlung 96 Wochen Safety-Follow-Up: 4 Wochen <u>Datenschnitt:</u> Teil A: Interimsanalyse nach 48 Wochen	81 Zentren in Europa und Kanada 23.11.2022 – April 2027 (voraussichtliches Studienende)	<u>Primärer Endpunkt (Teil A und B):</u> Langzeitsicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, Laborparametern, EKG, Vitalparametern und Pulsoximetrie <u>Sekundäre Endpunkte (Teil A):</u> FEV ₁ %, BMI, Körpergewicht, Schweißchlorid-Konzentration, Symptomatik anhand der Domäne Atmungssystem des CFQ-R pulmonale Exazerbationen <u>Weitere Endpunkte (Teil A):</u> BMI z-Score Körpergewicht z-Score

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX22-CFD-016	Retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des US CFFPR	Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Mutation, inkl. Gating-Mutationen und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.	Es wurden 422 Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.	<u>Prä-Initiierungsphase</u> Bis zur zwei Jahre vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX. <u>Indexdatum:</u> Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX (21.10.2019 bis 01.12.2022) <u>Follow-Up Phase:</u> bis zum 31.12.2022 oder bis zum Verlust der Nachverfolgung, Tod, Behandlungsabbruch oder Lungen-transplantation (je nachdem, welches der Ereignisse zuerst eintrat) <u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse: 31.12.2021 Finale Analyse: 31.12.2022	<u>Ort der Durchführung:</u> Patientinnen und Patienten aus dem US CFFPR <u>Zeitraum der Durchführung:</u> Bis zu zwei Jahre vor dem Indexdatum (21.10.2019 bis 01.12.2022) bis 31.12.2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ % <u>Sekundäre Endpunkte:</u> BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Pulmonale Exazerbationen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX20-CFD-007	Retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten aus dem US CFFPR	<u>IVA/TEZ/ELX-Kohorte:</u> Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit CF, die mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. <u>TEZ/IVA-Kohorte^a:</u> Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine auf TEZ/IVA ansprechende Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.	<u>IVA/TEZ/ELX-Kohorte:</u> N=194 <u>Intervention:</u> IVA/TEZ/ELX <u>TEZ/IVA-Kohorte:</u> N=7 <u>Intervention:</u> TEZ/IVA	<u>Präinitiationsphase</u> Bis zu drei Jahre vor Initiierung von IVA/TEZ/ELX bzw. TEZ/IVA Initiierung von IVA/TEZ/ELX bzw. TEZ/IVA 21.12.2020 - 31.12.2021 <u>Postinitiationsphase:</u> Bis zu drei Jahre nach der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX bzw. TEZ/IVA <u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse: 31.12.2022	<u>Ort der Durchführung:</u> Patientinnen und Patienten aus dem US CFFPR <u>Zeitraum der Durchführung:</u> Bis zu drei Jahre nach der Initiierung von IVA/TEZ/ELX bzw. TEZ/IVA (21.12.2020 - 31.12.2021). Studie ist noch laufend.	<u>Patientenrelevante Endpunkte^b:</u> Hospitalisierung Todesfälle

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HEOR-23-445-014	Retrospektive Beobachtungsstudie, unter Verwendung von Daten aus dem UK CFR	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF inklusive einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation (gemäß FDA-Zulassung) und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen.	Es wurden 11.636 Patientinnen und Patienten mit CF identifiziert, 171 Patientinnen und Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden mit IVA/TEZ/ELX behandelt.	Die mittlere Behandlungsdauer mit IVA/TEZ/ELX betrug 24,27 Monate.	<u>Ort der Durchführung:</u> Patientinnen und Patienten aus der UK Cystic Fibrosis Registry (CFR) <u>Zeitraum der Durchführung</u> 2020-2023	FEV ₁ % BMI Körpergewicht z-Score Körpergröße z-Score Pulmonale Exazerbationen Todesfälle
Burgel et al. (2024)	Prospektive Beobachtungsstudie, in der Patientinnen und Patienten mit CF den Zugang zu IVA/TEZ/ELX erhielten.	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen.	Es wurden 516 Patientinnen und Patienten mit CF identifiziert, 479 ^c Patientinnen und Patienten wurden in das CUP eingeschlossen und mit IVA/TEZ/ELX behandelt.	Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX erfolgte zwischen vier bis sechs Wochen.	<u>Ort der Durchführung:</u> 47 französische CF-Zentren nahmen an dem Programm teil. Das CUP wurde im Mai 2022 initiiert für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittener CF und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. Im Juni 2023 wurde das CUP erweitert auf Patientinnen und Patienten ab	FEV ₁ % Körpergewicht Schweißchlorid-Konzentration Therapieabbruch aufgrund von UE Erhöhung der Leberenzyme Hautausschlag Kopfschmerzen oder milde psychische Symptome

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					6 Jahren mit CF und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen unabhängig von der Krankheitsschwere. Zeitraum: 05/2022-03/2024	
Cromwell et al. (2024)	Retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten aus dem US CFFPR	Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.	Es wurden 815 Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.	Verwendung von Daten des CFFPR im Zeitraum zwischen dem 21.12.2020 und dem 31.12.2022.	<u>Ort der Durchführung</u> Patientinnen und Patienten aus dem US CFFPR	FEV ₁ % BMI BMI-Perzentil pulmonale Exazerbation Todesfälle
a: Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kohorte relevant. Die Tezacaftor/Ivacaftor-Kohorte wird aus Gründen der Vollständigkeit hier aufgeführt. b: Die Ergebnisse der Studie VX20-CFD-007 und VX22-CFD-016 beruhen beide auf den Daten des US CFFPR. Für die Studie VX20-CFD-007 werden ausschließlich die Endpunkte Hospitalisierung und Todesfälle in der Nutzenbewertung dargestellt, weitere in der VX20-CFD-007 aufgeführte Endpunkte werden bereits ausführlich in der Studie VX22-CFD-016 adressiert, weshalb auf eine Darstellung im Weiteren verzichtet wird, um keine redundanten Daten darzustellen. c: 37 Patientinnen und Patienten wurden nicht eingeschlossen, aufgrund des Vorhandenseins von zwei Varianten, die zuvor als nicht ansprechend auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor charakterisiert wurden. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150), Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149), Studienbericht der Studie VX20-CFD-007 (31), KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34), Burgel et al. (2024) (33) und Cromwell et al. (2024) (32)						

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IVA/TEZ/ELX	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX21-445-125	<u>≥12 Jahre:</u> 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <u>≥6 Jahre bis <12 Jahre</u> ≥30 kg: 150 mg q12h/100 mg qd/200 mg qd <30 kg: 75 mg q12h/50 mg qd/100 mg qd	Verlängerungsstudie zu Studie VX21-445-124 Behandlungsdauer 96 Wochen unter Beibehaltung der stabilen CF- Vorthherapie Safety-Follow-Up: 28 Tage
VX22-CFD-016	Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im Versorgungsalltag. Als Datenbasis diente das US CFFPR. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten, die Visitenfrequenz und das Monitoring wurden über die übliche klinische Routine des Zentrums bestimmt. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach ihrem medizinischen Ermessen und gemäß dem Versorgungsstandard. Alle Behandlungen und Tests wurden nach dem Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes und der Patientin oder des Patienten durchgeführt. Die medikamentöse Behandlung erfolgte gemäß der Zulassung, wie von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt verschrieben. Die Datenerhebung im Rahmen dieser Studie hatte nicht zum Ziel, Behandlungsentscheidungen zu beeinflussen. Visiten, Untersuchungen oder Labortests waren im Rahmen dieser Studie nicht vorgeschrieben.	
VX20-CFD-007	Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im Versorgungsalltag. Als Datenbasis diente das US CFFPR. Eine exakte Angabe zur Dosierung wurde nicht angegeben.	
HEOR-23-445-014	Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im Versorgungsalltag. Als Datenbasis diente das UK CF. Die Patientinnen und Patienten erhielten IVA/TEZ/ELX. Es wurden keine weiteren Angaben gemacht.	
Burgel et al. (2024)	Alle Patientinnen und Patienten, die in Burgel et al. (2024) eingeschlossen wurden, erhielten die empfohlene Dosierung an IVA/TEZ/ELX entsprechend ihres Alters und Körpergewichts. Darüber hinaus wurden keine weiteren Angaben in der Publikation gemacht.	
Cromwell et al. (2024)	Als Datenbasis dient das US CFFPR. In der Publikation wird ausschließlich darüber berichtet, ob den Patientinnen und Patienten IVA/TEZ/ELX verschrieben wurde oder nicht. Eine exakte Angabe zur Dosierung wurde nicht angegeben.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150), Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149), Studienbericht der Studie VX20-CFD-007 (31), KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34), Burgel et al. (2024) (33), Cromwell et al. (2024) (32)		

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen (VX21-445-125) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS)

Studie VX21-445-125	IVA/TEZ/ELX N=297
Geschlecht, n (%)	
männlich	138 (46,5)
weiblich	159 (53,5)
Alter zu Baseline [Jahre]	
MW±SD	33,4±16,0
FEV ₁ % zu Baseline	
MW±SD	67,5±17,6
Schweißchlorid-Konzentration zu Baseline [mmol/L]	
MW±SD	78,3±27,6
CFQ-R Atemwegsdomäne zu Baseline	
MW±SD	64,6±20,8
BMI [kg/m ²]	
MW±SD	22,4±4,4
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)	

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen (VX22-CFD-016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX22-CFD-016	IVA/TEZ/ELX N=422
Geschlecht, n (%)	
männlich	176 (41,71)
weiblich	246 (58,29)
Alter zum Indexdatum [Jahre]	
MW±SD	29,81±18,45
Median [Spanne]	24,88 [6,20; 84,39]
Alterskategorie zum Indexdatum, n (%)	
≥6 bis <12 Jahre	66 (15,64)
≥12 bis <18 Jahre	82 (19,43)
≥18 Jahre	274 (64,93)
Körpergewicht [kg]	
n	416
MW±SD	60,84±21,15
Median [Spanne]	59,00 [19,80; 145,10]

Studie VX22-CFD-016	IVA/TEZ/ELX N=422
Körpergewicht z-Score ^a	
n	169
MW±SD	0,16±1,17
Median [Spanne]	0,11 [-3,46; 3,34]
BMI [kg/m ²]	
n	416
MW±SD	23,37±5,91
Median [Spanne]	22,57 [14,06; 57,16]
BMI z-Score ^a	
n	169
MW±SD	0,36±1,09
Median [Spanne]	0,42 [-2,27; 2,99]
FEV ₁ %	
MW±SD	74,15±18,82)
Median [Spanne]	78,93 [30,64; 99,99]
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren ^b , n (%)	
fehlend	2 (0,47)
ja	234 (55,45)
nein	186 (44,08)
a: Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre zu Baseline b: Eine Patientin oder ein Patient zählte als vorbehandelt mit einem CFTR-Modulator, wenn IVA, LUM/IVA oder TEZ/IVA innerhalb der letzten zwölf Monate vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX verwendet wurde. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 10-1 aus dem Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149)	

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen (VX20-CFD-007) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX20-CFD-007	IVA/TEZ/ELX N=194
Alter bei Initiierung von IVA/TEZ/ELX [Jahre]	
MW±SD	30,21±14,74
Geschlecht, n (%)	
männlich	74 (38,14)
weiblich	120 (61,86)
Abstammung, n (%)	
weiß	162 (83,51)

Studie VX20-CFD-007	IVA/TEZ/ELX N=194
FEV ₁ % zum Zeitpunkt der Präinitiationsphase	
n	151
MW±SD	73,64±23,72
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren, n (%)	
Ja	32 (16,49)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 12-1 aus dem Studienbericht der Studie VX20-CFD-007 (31)	

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen (HEOR-23-445-014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie HEOR-23-445-014	IVA/TEZ/ELX N=171
Geschlecht, n (%)	
männlich	85 (49,71)
weiblich	86 (50,29)
Alter bei CF-Diagnose [Jahre]	
MW±SD	14,0±16,4
Alter bei Initiierung von IVA/TEZ/ELX [Jahre]	
MW±SD	32,1±15,7
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren, n (%)	
ja	93 (54,4)
FEV ₁ %	
n	167
MW±SD	69,8±22,9
Körpergewicht z-Score (Patientinnen und Patienten <18 Jahre)	
n	37
MW±SD	0,2±1,1
Körpergröße z-Score (Patientinnen und Patienten <18 Jahre)	
n	37
MW±SD	0,1±1,0
BMI (Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre)	
n	126
MW±SD	24,5±4,1

Studie HEOR-23-445-014	IVA/TEZ/ELX N=171
Komorbiditäten, n (%) CF-bezogener Diabetes mellitus Lebererkrankung pankreatische Insuffizienz allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)	21 (12,3) 8 (4,7) 85 (49,7) 14 (8,2)
Lungeninfektionen, n (%) nichttuberkulöses Mycobacterium abscessus chronische Staphylococcus aureus-Infektion chronische Pseudomonas aeruginosa-Infektion Burkholderia-Infektion	9 (5,3) 60 (35,1) 58 (33,9) 5 (2,9)
Medikation zu Baseline und nach Initiierung von IVA/TEZ/ELX	
Inhalative Bronchodilatoren, n/N (%) Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Bronchodilatoren erhielten ^a Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Bronchodilatoren erhielten ^b Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Bronchodilatoren erhielten ^a Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Bronchodilatoren erhielten	100/171 (58,5) 99/100 (99,0) 80/131 (61,1) 79/80 (98,8)
Inhalative Kortikosteroide, n/N (%) Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Kortikosteroide erhielten ^a Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Kortikosteroide erhielten ^b Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Kortikosteroide erhielten ^a Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Kortikosteroide erhielten ^b	33/171 (19,3) 29/33 (87,9) 22/131 (16,8) 17/22 (77,3)

Studie HEOR-23-445-014	IVA/TEZ/ELX N=171
Mannitol, n/N (%) Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline Mannitol erhielten^a Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up Mannitol erhielten^b Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline Mannitol erhielten^a Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up Mannitol erhielten^b	5/171 (2,9) 5/5 (100) <5^c <5^c
DNase, n/N (%) Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline DNase erhielten^a Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up DNase erhielten^b Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline DNase erhielten^a Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up DNase erhielten^b	123/171 (71,9) 121/123 (98,4) 96/131 (73,3) 90/96 (93,8)
Hypertone Kochsalzlösung, n/N (%) Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline hypertone Kochsalzlösung erhielten^a Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up hypertone Kochsalzlösung erhielten^b Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline hypertone Kochsalzlösung erhielten^a Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up hypertone Kochsalzlösung erhielten^b	54/171 (31,6) 52/54 (96,3) 36/131 (27,5) 32/36 (88,9)
Inhalative Antibiotika, n/N (%) Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Antibiotika erhielten^a Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Antibiotika erhielten^b Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Antibiotika erhielten^a Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Antibiotika erhielten^b	66/171 (38,6) 60/66 (90,9) 54/131 (41,2) 44/54 (81,5)

Studie HEOR-23-445-014	IVA/TEZ/ELX N=171
a: Der Baseline-Wert ist definiert als die nächstgelegene jährliche Untersuchung vor dem Indexdatum und einschließlich dieses Datums. Der Baseline-Wert für die Veränderung der ein- und zweijährigen Veränderungen beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, bei denen sowohl eine jährliche Untersuchung zu Baseline als auch eine jährliche Untersuchung im entsprechenden Jahr der Nachbeobachtung durchgeführt wurde. b: Der Follow-up-Wert für jede Patientin und jeden Patienten ist definiert als die dem Ende des jeweiligen Follow-up-Jahres nächstgelegene jährliche Untersuchung (d. h. die nächstgelegene vor dem ersten 12-Monats-Zeitraum und dem zweiten 12-Monats-Zeitraum). c: Patientenzahlen unter 5 wurden maskiert und als <5 angegeben, um die Vertraulichkeit der Patientinnen und Patienten zu schützen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)	

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen (Burgel et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Burgel et al. (2024)	IVA/TEZ/ELX N=479
Geschlecht, n (%)	
männlich	250 (52)
weiblich	229 (48)
Alter [Jahre]	
Median [IQR]	23 [13-33]
Alterskategorie, n (%)	
<12 Jahre	93 (19)
12-17 Jahre	87 (18)
<18 Jahre	180 (38)
≥18 Jahre	299 (62)
CFTR-Variante, n (%)	
mindestens eine FDA-zugelassene Mutation	114 (24)
keine FDA-zugelassene Mutation	365 (76)
Pankreasinsuffizienz, n (%)	340 (71)
Schweißchlorid-Konzentration, [mmol/L]	
Median [IQR]	97 [79-107]
FEV ₁ [L]	
Median [IQR]	1,81 [1,26-2,59]
FEV ₁ %	
Median [IQR]	64 [42-86]

Burgel et al. (2024)	IVA/TEZ/ELX N=479
Diabetes mellitus, n (%)	107 (22)
Leberzirrhose, n (%)	14 (3)
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren, n (%) Ivacaftor	36 (8)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1 aus Burgel et al. (2024) (33)	

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen IVA/TEZ/ELX Gesamt (Cromwell et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cromwell et al. (2024)	IVA/TEZ/ELX Gesamt N=815
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	362 (44,42) 453 (55,58)
CFTR-Genotyp, n (%) Homozygot	63 (7,73)
Zwei CFTR-Varianten ^a aus der erweiterten Zulassung, n (%)	177 (21,7)
Alterskategorie, n (%) <18 Jahre ≥18 Jahre	406 (49,82) 409 (50,18)
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [Jahre] Median [IQR]	4,9 [0,2-19,3]
Schweißchlorid-Konzentration, [mmol/L] Median [IQR]	86,0 [63,0-102,0]
Abstammung ^b , (%) weiß schwarz amerikanische Ureinwohner oder hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner asiatisch oder andere	706 (86,63) 51 (6,26) <5 51 (6,26)
Ethnie, n (%) hispanisch	118 (14,48)
Krankenversicherung ^c , n (%) Private Medicare/Medicaid/Staat Tricare/Militär/Indische Gesundheit	414 (50,80) 266 (32,64) 23 (2,82)

Cromwell et al. (2024)	IVA/TEZ/ELX Gesamt N=815
keine fehlend	6 (0,74) 106 (13,01)
Klinische Visiten pro Jahr MW±SD	4,0±2,3
FEV ₁ % Median [IQR]	85,0 [63,4-98,8]
FEV ₁ % Kategorie, n (%) ^d <40 40-70 70-90 >90 fehlend	40 (5,6) 160 (22,3) 176 (24,6) 340 (47,5) 99
Körpergewicht ^e Perzentil [%] Median [IQR]	57,1 [35,0-81,7]
Körpergröße ^e Perzentil [%] Median [IQR]	43,5 [21,2-70,5]
BMI ^e Perzentil Median [IQR]	67,5 [39,6-85,5]
BMI ^f [kg/m ²] Median [IQR]	23,9 [21,0-27,6]
I.v. behandelte pulmonale Exazerbationen MW±SD	0,4±1,1
Gesamte Hospitalisierungen MW±SD	0,5±1,1
Nächte im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen MW±SD	15,5±21,0
Infektionsstatus, n (%) getestet auf bakterielle Kulturen PA positiv MRSA MSSA Burkholderia Spezies B. cepacia jemals gemeldet Aspergillus	698 249 (35,67) 123 (17,62) 355 (50,86) 15 (2,15) 47 (5,77) 74 (10,60)

Cromwell et al. (2024)	IVA/TEZ/ELX Gesamt N=815
Medikation/Therapien, n (%)	
Pankreas Enzyme	424 (60,06)
Dornase alfa	582 (82,44)
hypertonische Kochsalzlösung	464 (65,72)
inhalatives Antibiotikum	288 (40,7)
inhaliertes Tobramycin	233 (33,00)
andere inhalative Antibiotika ^g	149 (21,1)
chronisch orale Antibiotika	259 (36,69)
fehlend	109
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren, n (%)	
IVA	425 (52,15)
TEZ/IVA	112 (13,74)
Komplikationen, n (%)	
Diabetes ^h	84 ⁱ (10,31)
Datenverfügbarkeit	705
Lebererkrankungen (nicht-Zirrhose)	16 (2,27)
ABPA	51 (7,23)
Asthma	243 (34,47)
a: Es werden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die für dieselbe CFTR-Variante homozygot sind. b: Die Abstammungskategorien schließen sich nicht gegenseitig aus. c: Krankenversicherungen schließen sich gegenseitig nicht aus. d: Die Prozentangaben beziehen sich auf die nicht fehlenden Angaben. e: Erhoben für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 20 Jahren. f: Erhoben für Patientinnen und Patienten >20 Jahre. g: Colistin, Aztreonam und andere inhalative Antibiotika. h: Beinhaltet CF-bezogenen Diabetes sowie Typ 1 und Typ 2 Diabetes. i: In der Publikation wurde angegeben, dass 848 Patientinnen und Patienten der 815 Patientinnen und Patienten Diabetes haben. Es wird angenommen, dass es sich dabei um einen Tippfehler handelt und 84 Patientinnen und Patienten gemeint sind, da dies mit der angegebenen Prozentzahl übereinstimmt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1 aus Cromwell et al. (2024) (32)	

Tabelle 4-89: Charakterisierung der Studienpopulationen Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Cromwell et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cromwell et al. (2024)	Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor) N=348
Geschlecht, n (%)	
weiblich	203 (58,33)
Jede angegebene hispanische Ethnie, n (%)	60 (17,2)
Mindestens ein G551D Allel, n (%)	8 (2,30)
Geeignet für IVA oder TEZ/IVA und nicht verschrieben, n (%)	235 (67,5)
Alterskategorie, n (%)	
<18 Jahre	191 (54,89)
≥18 Jahre	157 (45,11)
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [Jahre]	
Median [IQR]	8,2 [0,3-23,2]
Höchste Schweißchlorid-Konzentration <60 mmol/L, n (%)	65 (18,68)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L]	
Median [IQR]	88,0 [65,0-99,3]
Krankenversicherung, n (%)	
Privat	139 (39,94)
Medicare/Medicaid/Staat	116 (33,33)
Tricare/Militär/Indische Gesundheit	k. A.
keine	<5
fehlend	82 (23,56)
FEV ₁ % Kategorie ^a , n (%) ^a	
<40	18 (6,8)
40-70	71 (26,7)
70-90	78 (29,3)
>90	99 (37,2)
fehlend	82
Körpergewicht [Perzentile]	
Median [IQR]	62,1 [31,2-84,9]
Körpergröße [Perzentile]	
Median [IQR]	34,3 [14,1-61,8]
BMI [Perzentile]	
Median [IQR]	70,1 [33,1-88,1]

Cromwell et al. (2024)	Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor) N=348
BMI [kg/m ²] Median [IQR]	24,0 [20,6-27,8]
I.v. behandelte pulmonale Exazerbationen MW±SD	0,6±1,3
Gesamte Hospitalisierungen MW±SD	0,6±1,4
Nächte im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen MW±SD	18,7±25,9
Infektionsstatus, n (%) getestet auf bakterielle Kulturen PA positiv ^b MRSA ^b MSSA ^b	261 (75,00) 103 (39,46) 55 (21,07) 149 (57,09)
Medikation/Therapien, n (%) Pankreasenzyme Dornase alfa hypertonische Kochsalzlösung inhaliertes Tobramycin chronisch orale Antibiotika	168 (63,16) 228 (85,71) 183 (68,80) 107 (40,23) 106 (39,85)
a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die nicht fehlenden Angaben. b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der getesteten bakteriellen Kulturen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: SI Tabelle 2 aus Cromwell et al. (2024) (32)	

Tabelle 4-90: Behandlungsdauer (Studie VX22-CFD-016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX22-CFD-016	IVA/TEZ/ELX N=422
Behandlungsdauer in Jahren	
Gesamte Behandlungsdauer	
N	422
MW±SD	1,27±0,58
Median [Spanne]	1,31 [0,02; 3,11]

Studie VX22-CFD-016	IVA/TEZ/ELX N=422
Die Behandlungsdauer mit IVA/TEZ/ELX wird anhand des Nachweises des Behandlungsbeginns zwischen dem Indexdatum und dem 01.12.2022 bestimmt. Die Patientinnen und Patienten werden als „IVA/TEZ/ELX-behandelt“ betrachtet, bis es einen Nachweis für das Absetzen der Behandlung im US CFFPR gibt. Genaue Daten für den Beginn und das Absetzen der IVA/TEZ/ELX-Behandlung sind im US CFFPR möglicherweise nicht verfügbar. Im Jahr 2019 wurde im US CFFPR eine neue Variable zur Erfassung des Datums der ersten Dosis der IVA/TEZ/ELX-Behandlung hinzugefügt, um die Genauigkeit des Behandlungsbeginns zu verbessern. Patientinnen und Patienten werden als „IVA/TEZ/ELX exponiert“ identifiziert, bis ein Medikationsplan ausgefüllt wird, in dem die Behandlung nicht angegeben wird. Das Datum des Abbruchs der IVA/TEZ/ELX-Behandlung ist das erste Datum, an dem die Exposition nicht angegeben wird. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 10-2 aus dem Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149)	

Tabelle 4-91: Behandlungsdauer (Studie VX20-CFD-007) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX20-CFD-007	IVA/TEZ/ELX N=194
Behandlungsdauer in Monaten	
Behandlungsdauer bis zum 31.12.2022	
N	194
MW±SD	16,84 (8,04)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 12-2 aus dem Studienbericht der Studie VX20-CFD-007 (31)	

Tabelle 4-92: Behandlungsdauer (Studie HEOR-23-445-014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie HEOR-23-445-014	IVA/TEZ/ELX N=171
Behandlungsdauer (Monaten)	
MW±SD	24,27±7,22
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)	

Tabelle 4-93: Behandlungsdauer (Burgel et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Burgel et al. (2024)	IVA/TEZ/ELX N=84
Behandlungsdauer ^a (Wochen)	
Behandlungsdauer	4 – 6
a: In Burgel et al. (2024) wurden keine detaillierten Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer gemacht. Es wurde lediglich davon berichtet, dass die Patientinnen und Patienten Zugang zu IVA/TEZ/ELX für einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen erhielten. Patientinnen und Patienten mit Ansprechen konnten die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX weiterführen, Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen beendeten die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX nach vier bis sechs Wochen. Sofern die Wirksamkeit bzw. das Fehlen einer solchen nicht eindeutig festgestellt werden konnte, wurde die IVA/TEZ/ELX-Behandlung um zwei weitere Monate verlängert und das Ansprechen neu bewertet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Burgel et al. (2024) (33)	

In der Studie Cromwell et al. (2024) wurden keine Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer gemacht.

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.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Im Folgenden wird die offene Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124 (VX21-445-125) beschrieben und ergänzend zur Studie VX21-445-124 dargestellt. Unterstützend werden im Folgenden die Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 und HEOR-23-445-014 sowie die Publikation Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024) als Evidenz aus dem Versorgungsalltag dargestellt.

Studie VX21-445-125

Die Studie VX21-445-125 ist eine einarmige, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124. Die Studie untersucht die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über eine Behandlungsdauer von

96 Wochen bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 48 Wochen aus Teil A der Verlängerungsstudie VX21-445-125 dargestellt.

Studienpopulation und Zielpopulation

Nahezu alle Patientinnen und Patienten (96,7%), die zuvor an der Studie VX21-445-124 teilnahmen, wurden im Rahmen der Studie VX21-445-125 weiterbehandelt und beobachtet. Da nahezu alle Patientinnen und Patienten der Studie VX21-445-124 auch an der Studie VX21-445-125 teilgenommen haben, sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie VX21-445-125 vergleichbar zu den Charakteristika der Studienpopulation der Studie VX21-445-124.

Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand der Open-label Full Analysis Set (OL-FAS)-Population, welche alle Patientinnen und Patienten umfasst, die für den Einschluss geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Open-label Safety Set-Population, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Verlängerungsstudie erhalten hat.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer von Studie VX21-445-125 belief sich auf 96 Wochen in Teil A. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag eine Interimsanalyse der Verlängerungsstudie vor. Es werden die Ergebnisse der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Studie VX21-445-125 für eine Dauer von 48 Wochen dargestellt. Mit der Interimsanalyse liegen damit Ergebnisse über insgesamt 72 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.

Interventionsgruppe

Die Patientinnen und Patienten, die in der Studie VX21-445-124 mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, wurden in der Studie VX21-445-125 weiterbehandelt (IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX). Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie VX21-445-124 mit Placebo behandelt wurden, wurden zu Beginn der Studie VX21-445-125 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umgestellt und damit behandelt (PLA → IVA/TEZ/ELX).

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Studie VX21-445-125 entsprach der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Studie VX21-445-124, d. h. es erfolgte eine gewichts- und altersabhängige Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre erhielten 150 mg Ivacaftor (q12h), 100 mg Tezacaftor (qd) und 200 mg Elexacaftor (qd). Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre und ≥ 30 kg erhielten ebenfalls 150 mg Ivacaftor (q12h), 100 mg Tezacaftor (qd) und 200 mg

Elexacaftor (qd). Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre bis <12 Jahre und <30 kg erhielten 75 mg Ivacaftor (q12h), 50 mg Tezacaftor (qd) und 100 mg Elexacaftor (qd).

Patientinnen und Patienten, die zu Tag 1 der Verlängerungsstudie ein Körpergewicht von <30 kg aufwiesen, aber an zwei aufeinanderfolgenden klinischen Visiten ein Körpergewicht von ≥ 30 kg aufwiesen, erhielten für die restliche Studiendauer die höhere Dosierung der Studienmedikation entsprechend der Zulassung für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg.

Endpunkte

Es wurden die Endpunkte FEV₁%, Wachstumsparameter/Ernährungszustand, Schweißchlorid-Konzentration, Symptomatik anhand des CFQ-R, pulmonale Exazerbationen sowie Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit erhoben.

Studie VX22-CFD-016

Die Studie VX22-CFD-016 ist eine retrospektive Beobachtungsstudie und evaluiert klinische Ergebnisse aus der Praxis bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, unter der Verwendung von Daten aus dem US CFFPR.

Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 1,27 Jahre. Die Studie wertete Daten im Zeitraum von zwei Jahren vor dem sogenannten Indexdatum (Datum der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor] zwischen 21.10.2019 bis 01.12.2022) bis zum 31.12.2022 aus (siehe Abbildung 4-30). Die Behandlung der Patientinnen und Patienten wurde über die klinische Routine des Zentrums bestimmt sowie nach dem Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes.

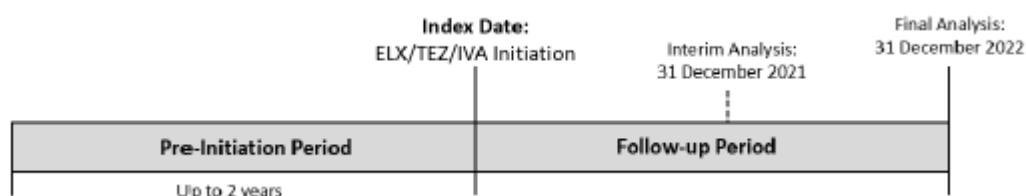


Abbildung 4-30: Schematischer Ablauf der Studie VX22-CFD-016

Es wurden FEV₁%, Wachstumsparameter/Ernährungszustand (Körpergewicht, BMI sowie bei Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre Körpergewicht z-Score und BMI z-Score) und pulmonale Exazerbationen erhoben.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine spezifische, vorab im Studienprotokoll definierte Mutation aufweisen (Anhang 4-G).

Die Patientinnen und Patienten in der Studie VX22-CFD-016 waren zum Indexdatum im Mittel 29,8 Jahre alt und 35,1% waren jünger als 18 Jahre. Der Anteil an weiblichen Patientinnen lag

bei 58,3% und der FEV₁%-Wert lag im Mittel bei 74,2%. Des Weiteren lag zu Baseline der BMI im Schnitt bei 23,37 kg/m² und das Körpergewicht bei 60,8 kg. Der BMI z-Score, welcher für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre relevant ist, wies zu Baseline im Mittel einen Wert von 0,36 auf und der Körpergewicht z-Score lag bei 0,16.

Studie VX20-CFD-007

Die Studie VX20-CFD-007 ist eine retrospektive Beobachtungsstudie und evaluiert klinische Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, aber nicht auf Ivacaftor alleine ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, unter der Verwendung von Daten aus dem US CFFPR.

Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 16,84 Monate. Damit wertete die Studie VX20-CFD-007 Daten im Zeitraum von drei Jahren vor dem sogenannten Initiierungsdatum (Datum der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor] zwischen 21.12.2020 bis 31.12.2021) bis zum 31.12.2022 (erstes Jahr nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) aus (siehe Abbildung 4-31). Die Studie VX20-CFD-007 ist derzeit noch laufend und die finale Analyse ist im dritten Jahr nach Initiierung der Therapie geplant.

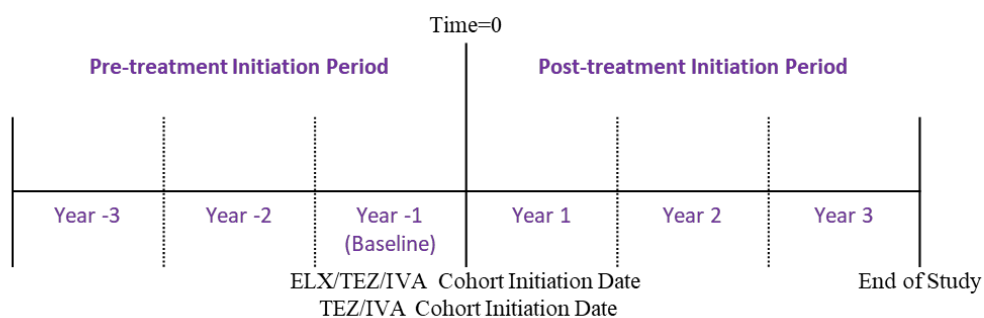


Abbildung 4-31: Schematischer Ablauf der Studie VX20-CFD-007

Aufgrund der Tatsache, dass sowohl die Studie VX22-CFD-016 als auch die Studie VX20-CFD-007 Daten im selben Zeitraum aus dem US CFFPR verwendet, werden für die Studie VX20-CFD-007 nur die Endpunkte Hospitalisierung und Sicherheit/Verträglichkeit (Todesfälle) dargestellt. Weitere Endpunkte, die in der Studie VX20-CFD-007 erhoben wurden, werden in der Studie VX22-CFD-016 adressiert, weshalb im Weiteren auf eine Darstellung verzichtet wird.

Die Patientinnen und Patienten waren zum Initiierungsdatum von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel 30,21 Jahre alt und 61,86% der Patientinnen und Patienten waren weiblich. Während der Präinitiierungsphase lag das FEV₁% im Mittel bei 73,64% und 16,49% der Patientinnen und Patienten wurden mit CFTR-Modulatoren vorbehandelt.

Studie HEOR-23-445-014

Die Studie HEOR-23-445-014 ist eine retrospektive Beobachtungsstudie und evaluiert klinische Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation (gemäß FDA-Zulassung), exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, unter der Verwendung von Daten aus des UK Cystic Fibrosis Registry (UK CFR). Das UK CFR ist eine etablierte Quelle für umfassende klinische Daten über alle Patientinnen und Patienten mit CF im Vereinigten Königreich.

Im Dezember 2020 erweiterte die FDA den Zugang zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für 177 seltenen Varianten (non-F508del-Mutationen) auf der Grundlage von in vitro-Studien. Im Januar 2021 wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patientinnen und Patienten mit CF, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation (gemäß FDA-Zulassung), exklusive einer F508del-Mutation, im Rahmen der Zugangsvereinbarungen zwischen NHS England und Vertex Pharmaceuticals zur Verfügung gestellt.

Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 24,27 Monate. Die Studie wertete Daten im Zeitraum von einem Jahr vor dem sogenannten Indexdatum (Datum der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor] zwischen 01.01.2021 bis 31.12.2023) und während der Follow-up Periode aus (siehe Abbildung 4-30).

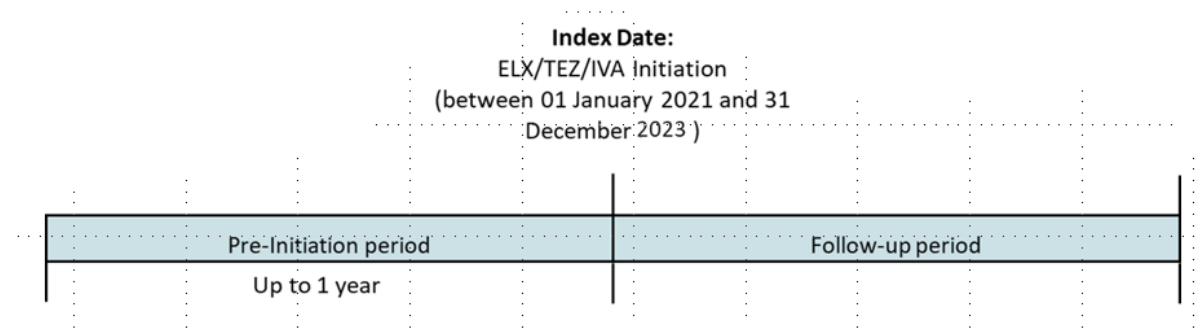


Abbildung 4-32: Schematischer Ablauf der Studie HEOR-23-445-014

Es wurden FEV₁%, Wachstumsparameter/Ernährungszustand (Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score, BMI), pulmonale Exazerbationen sowie Todesfälle erhoben.

Die Patientinnen und Patienten waren zum Initiierungsdatum von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel 32,1 Jahre alt und 50,29% der Patientinnen und Patienten waren weiblich. Zum Zeitpunkt der Diagnose der CF betrug das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten 14 Jahre. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (54,4%) wurde mit CFTR-Modulatoren vorbehandelt. Zu Baseline lag der FEV₁%-Wert im Mittel bei 69,8%.

Der Körpergewicht z-Score lag zu Baseline bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren im Mittel bei 0,2, der Körpergröße z-Score bei 0,1. Der BMI lag zu Baseline bei Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren bei 24,5 kg/m².

Hinsichtlich der Komorbiditäten zu Baseline wiesen 12,3% der Patientinnen und Patienten CF-bezogenen Diabetes mellitus auf, 4,7% eine Lebererkrankung, 49,7% eine pankreatische Insuffizienz und 8,2% eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) auf.

Bezüglich der Lungeninfektionen zu Baseline wiesen 5,3% der Patientinnen und Patienten ein nichttuberkulöses Mycobacterium abscessus, 35,1% eine chronische Staphylococcus aureus-Infektion, 33,9% eine chronische Pseudomonas aeruginosa-Infektion und 2,9% eine Burkholderia-Infektion auf.

Der Gebrauch von Medikamenten (inhalative Bronchodilatoren, inhalative Kortikosteroide, Mannitol, DNase, hypertone Kochsalzlösung und inhalative Antibiotika) blieb nach Initiierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) weitgehend stabil.

Studie Burgel et al. (2024)

Burgel et al. (2024) ist eine von der französischen Arzneimittelbehörde ins Leben gerufene prospektive Beobachtungsstudie, in der Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen der Zugang zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ermöglicht wird.

Das CUP wurde im Mai 2022 initiiert. Ursprünglich wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittener CF (FEV₁% ≤40% und/oder unter Bewertung für eine Lungentransplantation) und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Im Juni 2023 wurde das CUP erweitert auf Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen unabhängig von der Krankheitsschwere. Patientinnen und Patienten mit zwei Varianten, von denen erwartet wird, dass sie kein CFTR-Protein produzieren, und bei denen mindestens drei Patientinnen oder Patienten des Programms nach vier bis sechs Wochen kein Ansprechen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigten, wurden als nicht geeignet für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrachtet. Folglich wurde im Laufe des Programms eine Liste der nicht ansprechenden Varianten zusammengestellt für die der Zugang zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beschränkt wurde.

Die Behandlungsdauer betrug vier bis sechs Wochen und alle Patientinnen und Patienten erhielten die empfohlene Dosierung an Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) entsprechend ihres Alters und Körpergewichts. Patientinnen und Patienten mit Ansprechen nach vier bis sechs Wochen (Responder) konnten die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) fortsetzen. Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen (non-Responder) beendeten die Therapie nach vier bis sechs Wochen. Sofern die Wirksamkeit bzw. das Fehlen einer solchen nicht eindeutig festgestellt werden konnte, wurde die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um zwei weitere Monate verlängert und das Ansprechen neu bewertet. Das Ansprechen auf

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde durch ein zentralisiertes Komitee bewertet, basierend auf klinischen Daten, der Lungenfunktion und der Schweißchlorid-Konzentration. Das zentralisierte Komitee bestand aus drei auf CF bei Erwachsenen oder Kindern spezialisierten Ärztinnen oder Ärzten, einer Genetikerin oder einem Genetiker und einer Forschungsleiterin oder einem Forschungsleiter. Für den Anstieg des FEV₁% und/oder der Senkung der Schweißchlorid-Konzentration wurden keine spezifischen Schwellenwerte vorgegeben, um das Ansprechen zu beurteilen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor, während und nach der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) unabhängig von ihrem Ansprechen auf die Behandlung eine klinische Hintergrundbetreuung durch das multidisziplinäre Team.

Erhoben wurden Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%), Wachstumsparameter/Ernährungszustand (Körpergewicht), Schweißchlorid-Konzentration, Therapieabbruch aufgrund UE, Erhöhung der Leberenzyme, Hautausschlag sowie Kopfschmerzen oder milde psychische Symptome.

Insgesamt wurden 516 Patientinnen und Patienten aus allen CF-Zentren in Frankreich identifiziert, davon wurden 479 Patientinnen und Patienten in Burgel et al. (2024) aufgenommen. 250 Patienten (52%) waren männlich. Das mediane Alter lag bei 23 Jahren und 62% der Patientinnen und Patienten waren 18 Jahre oder älter, 19% der Patientinnen und Patienten waren jünger als 12 Jahre. Es hatten 365 Patientinnen und Patienten (76%) keine von der FDA zugelassene Mutation. Zudem waren 27 (6%) Patientinnen und Patienten mit einer Gating-Mutation enthalten. 71% der Patientinnen und Patienten hatten eine Pankreasinsuffizienz und die Schweißchlorid-Konzentration lag im Median bei 97 mmol/L. Die FEV₁% lag im Median bei 64%. Es hatten insgesamt 22% der Patientinnen und Patienten Diabetes mellitus und 3% der Patientinnen und Patienten wiesen eine Leberzirrhose auf. Eine Vorbehandlung mit Ivacaftor hatten insgesamt 8% der Patientinnen und Patienten.

Unterteilung in Subpopulationen

Neben der Gesamtpopulation werden in der Publikation Burgel et al. (2024) weitere Subpopulationen berichtet. Für dieses Dossier relevante Subpopulationen unterteilen sich wie folgt:

- Gesamtpopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die in das CUP eingeschlossen wurde. Diese Analysepopulation wird für die Beschreibung der Baseline-Charakteristika der Studienpopulation sowie für Angaben zur Sicherheit herangezogen.
- Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation: In diese Subpopulation wurden Patientinnen und Patienten mit Response eingeteilt, die mindestens eine der von der FDA-zugelassenen Mutationen im CFTR-Gen aufwiesen.
- Responder ohne FDA-zugelassene Mutation: In diese Subpopulation wurden Patientinnen und Patienten mit Response eingeteilt, die keine von der FDA-zugelassenen Mutationen im CFTR-Gen aufwiesen.

- Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation: In diese Subpopulation wurden Patientinnen und Patienten ohne Response eingeteilt, die keine von der FDA-zugelassenen Mutationen im CFTR-Gen aufwiesen.
- N1303K-Population: Patientinnen und Patienten mit mindestens einer N1303K-Mutation im CFTR-Gen.

Cromwell et al. (2024)

Cromwell et al. (2024) ist eine Datenanalyse, bei der Patientinnen und Patienten ab sechs Jahren mit CF, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechende Mutation und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, analysiert werden. Die Analyse beruht auf den Daten des US CFFPR, die in einem Zeitraum zwischen dem 21.12.2020 und dem 31.12.2022 erhoben wurden.

In der Studie Cromwell et al. (2024) finden sich keine Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Erhoben wurden die Endpunkte FEV₁%, Wachstumsparameter/Ernährungszustand (BMI bei Patientinnen und Patienten ≥ 20 Jahren sowie BMI-Perzentil bei Patientinnen und Patienten < 20 Jahren), pulmonale Exazerbationen (Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation) und Sicherheit/Verträglichkeit (Anzahl der Todesfälle). Insgesamt wurden in Cromwell et al. (2024) 815 Patientinnen und Patienten mit einer konstanten Verschreibung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eingeschlossen. Der Anteil an weiblichen Patientinnen betrug 55,58% und der Großteil der Patientinnen und Patienten war mit 86,63% weiß. Insgesamt 50,18% der Patientinnen und Patienten war ≥ 18 Jahre und das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 4,9 Jahren. Einen homozygoten CFTR-Genotyp hatten 7,73% der Patientinnen und Patienten und die Schweißchlorid-Konzentration betrug im Median 86,0 mmol/L. Der FEV₁% lag bei 85,0% und die Patientinnen und Patienten im Alter von > 20 Jahren wiesen im Median einen BMI von 23,9 kg/m² auf. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten wurde bereits mit Dornase alfa (82,44%) und hypertotonischer Kochsalzlösung (65,72%) behandelt. Ebenso wurden bereits 52,15% der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor und 13,74% der Patientinnen und Patienten mit Tezacaftor/Ivacaftor vorbehandelt.

Unterteilung in Subpopulationen

Neben der Darstellung der Gesamtpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer zuverlässigen Verschreibung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) wird eine weitere Subpopulation in diesem Dossier dargestellt. Die Unterteilung erfolgt wie folgt:

- Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten: Zu der Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten zählten Patientinnen und Patienten, die vor der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) noch mit keinem CFTR-Modulator (Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor) behandelt wurden.

In Cromwell et al. (2024) wurden 348 Patientinnen und Patienten vor der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) weder mit Ivacaftor noch mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt. Der Anteil an weiblichen Patientinnen betrug 58,33%. Insgesamt waren 67,5% der Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) geeignet, wurden jedoch nicht behandelt. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (54,89%) war <18 Jahre und das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 8,2 Jahren. Die Schweißchlorid-Konzentration lag im Median bei 88,0 mmol/L und 37,2% der Patientinnen und Patienten hatten ein FEV₁% von >90%. Der BMI lag im Median bei 24,0 kg/m² und im Mittel verbrachten die Patientinnen und Patienten 18,7 Nächte im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten wurde bereits mit Dornase alfa (85,71%) und hypertotonischer Kochsalzlösung (68,80%) behandelt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie VX21-445-125

Da nahezu alle Patientinnen und Patienten der Studie VX21-445-124 auch an der Studie VX21-445-125 teilgenommen haben, ist auch bei der Studie VX21-445-125 von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studie VX22-CFD-016

Insgesamt betrachtet wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX22-CFD-016 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Es wurden insgesamt 72 Mutationen des gesamten Anwendungsgebiets (AWG A und B) betrachtet. Diese Mutationen schließen auch in Deutschland häufige Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (z. B. R347P, 3849+10kbC→T, 2789+5G→A) mit ein. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach ihrem medizinischen Ermessen und gemäß dem Versorgungsstandard. Dies entspricht dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (142). Vor diesem Hintergrund ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studie VX20-CFD-007

Insgesamt betrachtet wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX20-CFD-007 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Die Studienpopulation war mit 83,51% überwiegend weiß. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Es wurden insgesamt 36 Mutationen des Anwendungsgebiets betrachtet. Diese Mutationen schließen auch in Deutschland häufige Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (z. B. G85E, R347P, M1101K) mit ein. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach ihrem medizinischen Ermessen und gemäß

dem Versorgungsstandard. Dies entspricht dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (142). Vor diesem Hintergrund ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studie HEOR-23-445-014

Insgesamt betrachtet wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie HEOR-23-445-014 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Es wurden insgesamt 10 Mutationen des gesamten Anwendungsgebiets (AWG A und B) betrachtet. Diese Mutationen schließen auch in Deutschland häufige Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (z. B. R347P, N1303K, G85E) mit ein. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach ihrem medizinischen Ermessen und gemäß dem Versorgungsstandard. Dies entspricht dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (142). Vor diesem Hintergrund ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studie Burgel et al. (2024)

Insgesamt betrachtet wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie Burgel et al. (2024) auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Es wurden insgesamt 61 Mutationen des gesamten Anwendungsgebiets (AWG A und B) betrachtet. Diese Mutationen schließen auch in Deutschland häufige Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (z. B. G85E, N1303K, R347P) mit ein. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach ihrem medizinischen Ermessen und gemäß dem Versorgungsstandard. Dies entspricht dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (142). Alle Patientinnen und Patienten wurden mit der empfohlenen Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt (33), entsprechend ihres Alters und Körpergewichts. Vor diesem Hintergrund ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studie Cromwell et al. (2024)

Insgesamt betrachtet wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie Cromwell et al. (2024) auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Die Studienpopulation war mit 86,63% überwiegend weiß. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Es wurden insgesamt 78 Mutationen des gesamten Anwendungsgebiets (AWG A und B) betrachtet. Diese Mutationen schließen auch in Deutschland häufige Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (z. B. G85E, M1101K, R347P) mit ein. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach ihrem medizinischen Ermessen und gemäß dem Versorgungsstandard. Dies entspricht dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (142). Vor diesem Hintergrund ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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.

Tabelle 4-94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX21-445-125	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VX22-CFD-016	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VX20-CFD-007	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
HEOR-23-445-014	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Burgel et al. (2024)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	unklar	ja	hoch
Cromwell et al. (2024)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	unklar	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX21-445-125 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Patientinnen und Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt.

Bei der Studie VX22-CFD-016 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der weder die Patientinnen oder Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt.

Bei der Studie VX20-CFD-007 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der weder die Patientinnen oder Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt.

Bei der Studie HEOR-23-445-014 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der weder die Patientinnen oder Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt.

Bei Burgel et al. (2024) handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, bei der weder die Patientinnen oder Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren. Die Berichterstattung basiert auf der Publikation von Burgel et al. (2024) (33), weshalb nicht bekannt ist, ob weitere Endpunkte erhoben wurden, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist daher nicht sichergestellt. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen.

Bei Cromwell et al. (2024) handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der weder die Patientinnen oder Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren. Die Berichterstattung basiert auf der Publikation von Cromwell et al. (2024) (32), weshalb nicht bekannt ist, ob weitere Endpunkte erhoben wurden, eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist daher nicht sichergestellt. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial prinzipiell als hoch anzusehen.

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 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie VX21-445-125

Endpunkt	Untersucht in Studie VX21-445-125
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands	
• absolute Veränderung des BMI	ja
• absolute Veränderung des BMI z-Score	nein ^a
• absolute Veränderung des Körpergewichts	ja
• absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score	nein ^a
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie VX21-445-125
Morbidity: pulmonale Exazerbationen Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	ja
Morbidity: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens: Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne: Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version]	ja
Mortality: Anzahl der Todesfälle	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	ja ja ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach PT: - UE - SUE	ja ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse: - erhöhte Transaminasewerte - Hautausschlag	ja ja
a: Der Endpunkt wurde für den Interimsbericht nicht ausgewertet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Untersucht in Studie VX22-CFD- 016	Untersucht in Studie VX20-CFD- 007	Untersucht in Studie HEOR-23- 445-014	Untersucht in Burgel et al. (2024)	Untersucht in Cromwell et al. (2024)
Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion					
• FEV ₁ %	ja	ja ^a	ja	ja	ja
Morbidität: Veränderung der Wachstums- parameter und des Ernährungs- zustands					
• Veränderung des BMI	ja	ja ^a	ja	nein	ja
• Veränderung des BMI z-Score	ja	ja ^a	nein	nein	nein
• Veränderung des BMI-Perzentils	nein	nein	nein	nein	ja
• Veränderung des Körpergewichts	ja	ja ^a	nein	ja	nein
• Veränderung des Körpergewicht z- Score	ja	ja ^a	ja	ja ^b	nein
• Veränderung des Körpergröße z- Score	nein	nein	ja	nein	nein
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid- Konzentration	nein	nein	nein	ja	nein
Morbidität: pulmonale Exazerbationen	ja	ja ^a	ja	nein	ja
Morbidität: Hospitalisierung	nein	ja	nein	nein	nein
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	nein	ja	ja	nein	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie VX22-CFD- 016	Untersucht in Studie VX20-CFD- 007	Untersucht in Studie HEOR-23- 445-014	Untersucht in Burgel et al. (2024)	Untersucht in Cromwell et al. (2024)
Sicherheit/Verträglich- keit	nein	nein	nein	ja	nein
a: Die Ergebnisse der Studie VX20-CFD-007 und VX22-CFD-016 beruhen beide auf den Daten des US CFFPR. Die Endpunkte werden bereits ausführlich in der Studie VX22-CFD-016 adressiert, weshalb auf eine erneute Darstellung der Endpunkte in der Studie VX20-CFD-007 im Weiteren verzichtet wird. b: Für die Subgruppenanalyse nach Alter liegt für den Endpunkt Gewicht für Patienten von 6-11 Jahren und 12-17 Jahren Ergebnisse zum Körpergewicht z-Score vor. Diese werden im Subgruppenabschnitt berichtet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.2.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – 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 4-97: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% zu OLE Woche 48 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Die mittlere Änderung wird anhand des LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet und zusammen mit dem 2-seitigen 95%-KI dargestellt. Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX21-445-124 und der Verlängerungsstudie VX21-445-125 grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem OL-FAS der Verlängerungsstudie VX21-445-125.
VX22-CFD-016	Der Baseline-Wert des FEV₁% ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller verfügbaren, in einer Klinik erhobenen Messungen innerhalb von zwölf Monaten unmittelbar vor dem Behandlungsbeginn mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (Indexdatum). Die Messung am Indexdatum wird nicht in die Ableitung des Baseline-Werts einbezogen. Der Post-Baseline-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller klinischen FEV₁%-Messungen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die FEV₁%-Messungen innerhalb der vier Wochen unmittelbar nach dem Indexdatum werden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt. Die Normierung des FEV₁ erfolgte nach den Standards der Global Lung Function Initiative (GLI) (144). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des FEV₁% deskriptiv dargestellt. Es werden der Baseline-Wert und die mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline inkl. 95%-KI aufgeführt.

Studie	Operationalisierung
VX20-CFD-007	Endpunkt nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
HEOR-23-445-014	Baseline ist definiert als der Durchschnitt aller FEV₁%-Messungen in den 12 Monaten vor dem Indexdatum und einschließlich dieses Datums. Der FEV₁%-Follow-up-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller FEV₁%-Messungen innerhalb jedes Nachbeobachtungsjahres (d. h. Durchschnitt innerhalb des ersten 12-Monats-Zeitraums und des zweiten 12-Monats-Zeitraums), ausgenommen Messungen innerhalb der 30 Tage unmittelbar nach dem Indexdatum. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Angaben zur Erhebung des FEV₁%. In diesem Abschnitt wird der FEV₁%-Wert zu Baseline, sowie die Veränderung nach 1 Jahr und nach 2 Jahren nach der Initiierung von IVA/TEZ/ELX dargestellt. Es wird jeweils der MW und das 95%-KI dargestellt.
Burgel et al. (2024)	Es gibt keine spezifischen Angaben zur Erhebung des FEV₁%. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des FEV₁% von vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX mittels eines nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verglichen und dargestellt. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Box-Plots. Zusätzlich wird die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Zunahme des FEV₁% um ≥ 5 Prozentpunkte und ≥ 10 Prozentpunkte deskriptiv dargestellt.
Cromwell et al. (2024)	Es gibt keine spezifischen Angaben zur Erhebung des FEV₁%. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des FEV₁% von vor der Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX und nach Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX mittels eines linearen Regressionsmodells mit verallgemeinerten Schätzgleichungen und einer austauschbaren Korrelationsstruktur verwendet, die die Kovariablen für die Zeit seit der Verschreibung von IVA/TEZ/ELX, die Verschreibung von IVA/TEZ/ELX und die Interaktion zwischen Zeit seit der Verschreibung und Verschreibung von IVA/TEZ/ELX enthält. Es wird der Median inkl. IQR und der Behandlungseffekt mit 95%-KI dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 sowie für die retrospektive Beobachtungsstudie VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel et al. (2024) und für Cromwell et al. (2024) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Studie VX21-445-125	Baseline (VX21-445-124)		Mittlere Änderung zu Behandlungswoche 48	
	N	MW±SD	N	LS MW [95%-KI]
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX	205	67,5±17,6	158	8,9 [7,4; 10,3]
PLA → IVA/TEZ/ELX	102	68,1±18,1	80	8,1 [6,1; 10,1]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie VX21-445-124. MMRM Analyse: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte, adjustiert nach Baseline FEV ₁ %, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)				

Der mittlere FEV₁%-Wert lag bei Patientinnen und Patienten, die durchgängig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 67,5%. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 8,9 Prozentpunkte (95%-KI: 7,4; 10,3) und blieb weitgehend konstant (siehe Abbildung 4-33). Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Placebo und anschließend mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, lag der mittlere FEV₁%-Wert zu Baseline bei 68,1%. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 8,1 Prozentpunkte (95%-KI: 6,1; 10,1) und blieb weitgehend konstant (siehe Abbildung 4-33).

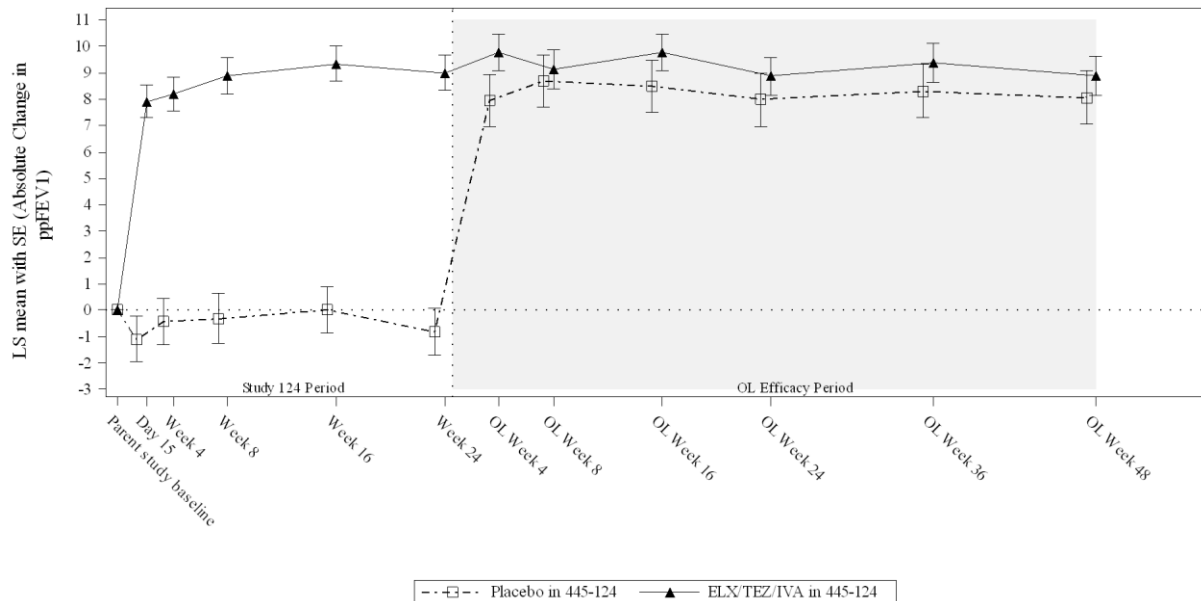


Abbildung 4-33: Verlauf der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (151)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016)

Studie VX22-CFD-016	Baseline ^a		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
IVA/TEZ/ELX	352	75,75±17,96	352	4,53±9,84 [3,50; 5,56]
a: Der Baseline-Wert wurde nur für Patientinnen und Patienten dargestellt, die auch einen Post-Baseline-Wert aufweisen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 11-1 aus dem Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149)				

Bei insgesamt 352 Patientinnen und Patienten lag sowohl ein FEV₁%-Wert zu Baseline als auch Post-Baseline vor. Der mittlere FEV₁%-Wert lag zu Baseline bei 75,75%, woraus sich eine mittlere Änderung von 4,53 Prozentpunkten (95%-KI: 3,50; 5,56) zwischen Baseline und Post-

Baseline ergibt. Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung der Lungenfunktion nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Studie HEOR-23-445-014	N ^a	Baseline ^b	Absolute Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline ^c
		MW [95%-KI]	MW [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)			
Jahr 1	164	69,7 [66,1; 73,2]	4,1 [3,0; 5,2]
Jahr 2	138	67,0 [66,2; 73,7]	3,3 [1,8; 4,9]

a: Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Berechnung der Veränderungen nach 1 Jahr und nach 2 Jahren einbezogen wurden, beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁%-Baselinewert und auf Patientinnen und Patienten mit einem Wert im entsprechenden Jahr der Nachuntersuchung.

b: Baseline ist definiert als der Durchschnitt aller FEV₁%-Messungen in den 12 Monaten vor dem Indexdatum und einschließlich dieses Datums.

c: Der FEV₁%-Follow-up-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller FEV₁%-Messungen innerhalb jedes Nachbeobachtungsjahres (d. h. Durchschnitt innerhalb des ersten 12-Monats-Zeitraums und des zweiten 12-Monats-Zeitraums), ausgenommen Messungen innerhalb der 30 Tage unmittelbar nach dem Indexdatum.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)

Nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der FEV₁% nach 1 Jahr im Mittel um 4,1 Prozentpunkte an (95%-KI: 3,0; 5,2).

Nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der FEV₁% nach 2 Jahren im Mittel um 3,3 Prozentpunkte an (95%-KI: 1,8; 4,9).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024)	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)			
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81^a			
IVA/TEZ/ELX	72 [43; 95]	89 [56; 105]	11,1 [8,4; 13,7]
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177			
IVA/TEZ/ELX	65 [45; 86]	80 [57; 101]	13,2 [11,4; 15,0]
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183			
IVA/TEZ/ELX	65 [42; 82]	67 [46; 84]	1,6 [0,5; 2,8]
N1303K-Population, N=60 (Fehlend N=1)			
IVA/TEZ/ELX	63 [47; 86]	82 [61; 100]	15,1 [11,3; 18,9]
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2 und Tabelle 3 Burgel et al. (2024) (33)			

In der Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation lag der mediane FEV₁%-Wert vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 72% (IQR: 43; 95), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 89% (IQR: 56; 105) an. Somit stieg der FEV₁%-Wert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 11,1 Prozentpunkte an (95%-KI: 8,4; 13,7).

In der Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation lag der mediane FEV₁%-Wert vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 65% (IQR: 45; 86), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 80% (IQR: 57; 101) an. Somit stieg der FEV₁%-Wert unter der Therapie mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 13,2 Prozentpunkte an (95%-KI: 11,4; 15,0).

Die Veränderung in der Lungenfunktion ($FEV_1\%$) war für die Responder jeweils statistisch signifikant. Diese Veränderung entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation lag der mediane $FEV_1\%$ -Wert vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 65% (IQR: 42; 82), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 67% (IQR: 46; 84) an. Somit stieg der $FEV_1\%$ -Wert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 1,6 Prozentpunkte an (95%-KI: 0,5; 2,8). Die Veränderung in der Lungenfunktion ($FEV_1\%$) war statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant.

In der N1303K-Population lag der mediane $FEV_1\%$ -Wert vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 63% (IQR: 47; 86), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 82% (IQR: 61; 100) an. Somit stieg der $FEV_1\%$ -Wert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 15,1 Prozentpunkte an (95%-KI: 11,3; 18,9). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Abbildung 4-39 verdeutlicht eindrücklich den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Lungenfunktion ($FEV_1\%$).

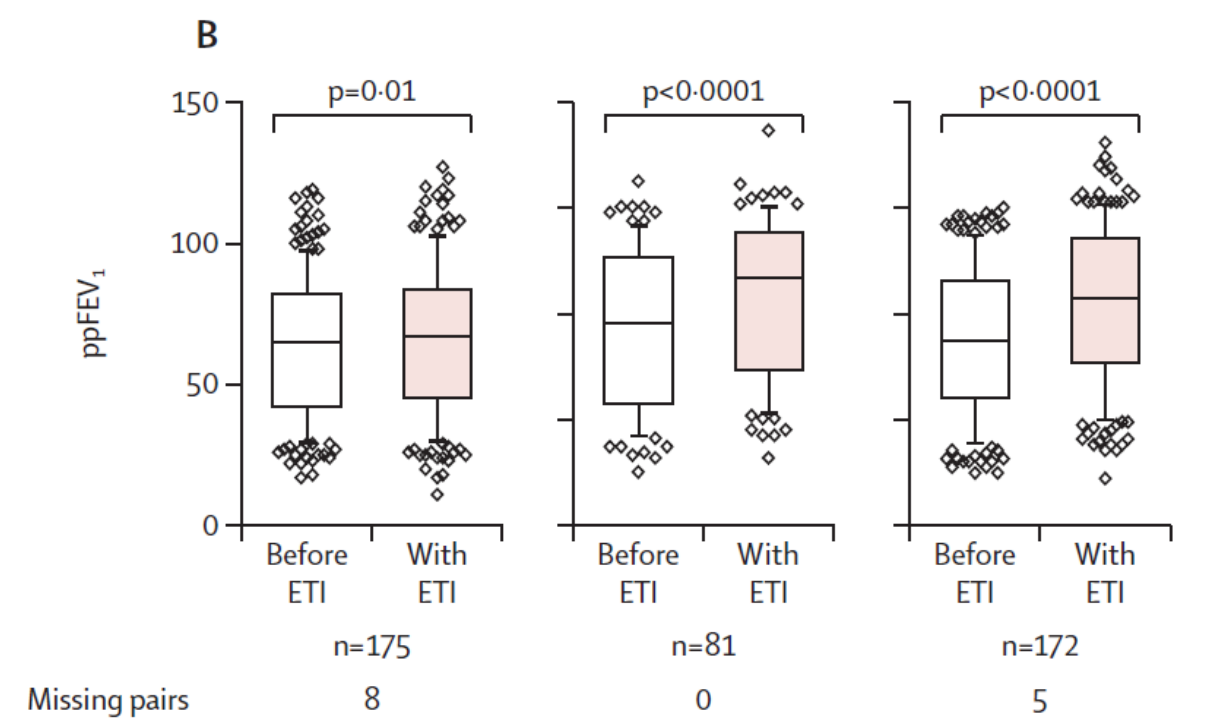


Abbildung 4-34: Vergleich der Lungenfunktion (FEV₁%) vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024))

Auf der linken Seite ist jeweils der Wert vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX dargestellt, auf der rechten Seite der Wert während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX. Dargestellt ist jeweils der Median, IQR und 10-90. Perzentil mit Ausreißer.

Links: Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation; Mitte: Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation; Rechts: Responder ohne FDA-zugelassene Mutation

Quelle: Figure 2 Burgel et al. (2024) (33)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) (Verbesserung um mindestens 5 bzw. 10 Prozentpunkte) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024)	Absolute Zunahme der Lungenfunktion (FEV ₁ %) mit IVA/TEZ/ELX	
	≥5 Prozentpunkte	≥10 Prozentpunkte
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81^a		
n (%)	56 (69)	40 (49)
N fehlend	0	

Studie Burgel et al. (2024)	Absolute Zunahme der Lungenfunktion (FEV ₁ %) mit IVA/TEZ/ELX	
	≥5 Prozentpunkte	≥10 Prozentpunkte
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177		
n (%)	138 (78)	96 (54)
N fehlend	5	
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183		
n (%)	47 (26)	23 (13)
N fehlend	9	
N1303K-Population, N=60		
n (%)	48 (80)	34 (57)
N fehlend	1	
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2 und Tabelle 3 Burgel et al. (2024) (33)		

In der Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wiesen 56 Personen (69%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥10 Prozentpunkten wiesen 40 Personen (49%) auf.

In der Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation wiesen 138 Personen (78%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥10 Prozentpunkten wiesen 96 Personen (54%) auf.

In der Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation wiesen 47 Personen (26%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥10 Prozentpunkten wiesen 23 Personen (13%) auf.

In der N1303K-Population wiesen 48 Personen (80%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV₁%-Wertes von ≥10 Prozentpunkten wiesen 34 Personen (57%) auf.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024))

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Vor IVA/TEZ/ELX Initiierung	Nach IVA/TEZ/ELX Initiierung	Mittlere Änderung ^a
		Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)				
Gesamtpopulation				
IVA/TEZ/ELX	546	85,60 [61,8; 98,98]	89,68 [68,22; 101,5]	3,39 [2,14; 4,64]
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor)				
IVA/TEZ/ELX	231	84,05 [59,84; 97,32]	88,78 [66,9; 99,97]	4,57 [2,77; 6,38]
a: Parameterschätzer aus einem linearen Regressionsmodell Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3 Cromwell et al. (2024) (32)				

Insgesamt 546 Patientinnen und Patienten wurden in die FEV₁% Analyse eingeschlossen. Der mediane FEV₁%-Wert lag vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 85,60% (IQR: 61,8; 98,98) und nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 89,68% (IQR: 68,22; 101,5). Die mittlere Änderung lag bei 3,39 Prozentpunkten (95%-KI: 2,14; 4,64). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung der Lungenfunktion nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurden 231 Patientinnen und Patienten für die FEV₁%-Analyse eingeschlossen. Der mediane FEV₁%-Wert vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag bei 84,05% (IQR: 59,84; 97,32) und nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 88,78% (IQR: 66,9; 99,97). Die mittlere Änderung lag bei 4,57 Prozentpunkten (95%-KI: 2,77; 6,38). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung der Lungenfunktion nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Abbildung 4-35 verdeutlicht den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV₁%) mittels einer modellbasierten Schätzung.

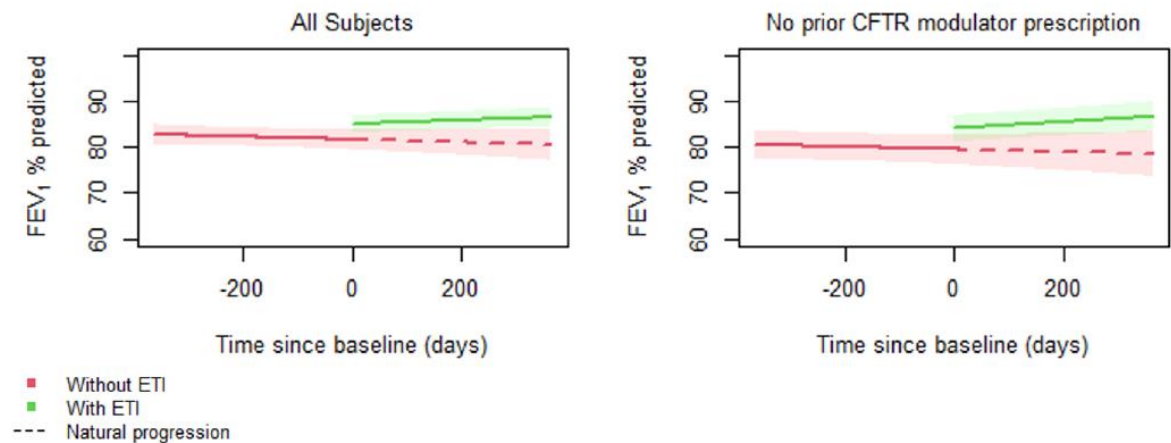


Abbildung 4-35: Modellbasierte Schätzung inkl. Konfidenzintervall des Effekts der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX auf die Lungenfunktion (FEV₁%) (Studie Cromwell et al. (2024))

Die gepunktete Linie extrapoliert den Trend vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX in der Zeit während der Behandlung. Farbiger Bereich um die Linien zeigt 95%-Konfidenzintervall. Links: Alle Patientinnen und Patienten; Rechts: Patientinnen und Patienten ohne CFTR-Behandlung in der Vorgeschichte.

Quelle: Figure 2 Cromwell et al. (2024) (32)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

4.3.2.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und der Ernährungszustand – 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 4-104: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurden die Wachstumsparameter und der Ernährungszustand entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI und des Körpergewichts zu OLE Woche 48 dargestellt. Die absolute Veränderung des BMI z-Score und des Körpergewicht z-Score zu OLE Woche 48 wurde nicht berichtet.

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline FEV₁%, CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation. Für die Auswertung des Endpunktes BMI wird zusätzlich nach Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) adjustiert. Die mittlere Änderung wird anhand des LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet und zusammen mit dem 2-seitigen 95%-KI dargestellt. Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX21-445-124 und der Verlängerungsstudie VX21-445-125 grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem OL-FAS der Verlängerungsstudie VX21-445-125.
VX22-CFD-016	Die Baseline-Werte für die Wachstumsparameter und den Ernährungszustand wurden für jede Patientin und jeden Patienten definiert als die letzte verfügbare Messung innerhalb der letzten zwölf Monate vor dem Behandlungsbeginn (Indexdatum). Der Post-Baseline-Wert war die letzte verfügbare Messung innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die Messungen von Wachstumsparametern und des Ernährungszustands innerhalb von sechs Monaten unmittelbar nach dem Indexdatum wurden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt. Der BMI wurde anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ Für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre (zum Zeitpunkt der IVA/TEZ/ELX-Initiierung) wurden für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des BMI und des Körpergewichts die z-Scores anhand der Wachstumsdiagramme des CDC mit folgender Formel bestimmt: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$ Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC (http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm). Die folgenden Endpunkte werden im Rahmen der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands betrachtet: • Veränderung des BMI • Veränderung des BMI z-Score • Veränderung des Körpergewichts • Veränderung des Körpergewicht z-Score In diesem Abschnitt wird jeweils die Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, deskriptiv dargestellt. Es werden der Baseline-Wert und die mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline inkl. 95%-KI aufgeführt.
VX20-CFD-007	Endpunkt nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Studie	Operationalisierung
HEOR-23-445-014	Es gibt keine spezifischen Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte. Dargestellt wird der BMI (für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre), Körpergewicht z-Score (für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre) und Körpergröße z-Score (für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre). In diesem Abschnitt wird jeweils der Wert zu Baseline sowie die Veränderung nach 1 Jahr und nach 2 Jahren nach der Initiierung von IVA/TEZ/ELX dargestellt. Es wird jeweils der MW und SD dargestellt.
Burgel et al. (2024)	Das Körpergewicht wird in kg gemessen. In der Publikation finden sich keine weiteren Angaben zur Operationalisierung. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des Körpergewichts von vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX mittels eines nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen und dargestellt.
Cromwell et al. (2024)	Es gibt keine spezifischen Angaben zur Erhebung des BMI (≥ 20 Jahre) und des BMI-Perzentils (< 20 Jahre). Der BMI (≥ 20 Jahre) wurde für Patientinnen und Patienten ≥ 20 Jahre analysiert und das BMI-Perzentil für Patientinnen und Patienten < 20 Jahre. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des BMI (≥ 20 Jahre) und des BMI-Perzentils (< 20 Jahre) von vor der Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX und nach Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX mittels eines linearen Regressionsmodells mit verallgemeinerten Schätzgleichungen und einer austauschbaren Korrelationsstruktur verwendet, die die Kovariablen für die Zeit seit der Verschreibung von IVA/TEZ/ELX, die Verschreibung von IVA/TEZ/ELX und die Interaktion zwischen Zeit seit der Verschreibung und Verschreibung von IVA/TEZ/ELX enthält. Es wird der Median inkl. IQR und der Behandlungseffekt mit 95%-KI dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 sowie für die retrospektive Beobachtungsstudie VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel et al. (2024) und für Cromwell et al. (2024) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Studie VX21-445-125	Baseline (VX21-445-124)		Mittlere Änderung zu Behandlungswoche 48	
	N	MW±SD	N	LS MW [95%-KI]
Absolute Veränderung des BMI				
IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX	205	22,45±4,60	184	1,27 [0,90; 1,64]
PLA → IVA/TEZ/ELX	102	22,48±4,16	94	1,32 [0,80; 1,84]
Absolute Veränderung des Körpergewichts				
IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX	205	61,9±18,5	184	4,0 [3,0; 5,1]
PLA → IVA/TEZ/ELX	102	63,2±16,7	94	4,2 [2,8; 5,6]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie VX21-445-124. MMRM-Analyse: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte, adjustiert nach Baseline FEV ₁ % und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation. Für die Auswertung des Endpunktes BMI wird zusätzlich nach Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) adjustiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)				

Der mittlere BMI-Wert lag bei Patientinnen und Patienten, die durchgängig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 22,45 kg/m². Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 1,27 kg/m² (95%-KI: 0,90; 1,64) und erhöhte sich somit (siehe Abbildung 4-36). Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Placebo und anschließend mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, lag der mittlere BMI-Wert zu Baseline bei 22,48 kg/m². Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 1,32 kg/m² (95%-KI: 0,80; 1,84) und erhöhte sich somit (siehe Abbildung 4-36).

Das mittlere Körpergewicht lag bei Patientinnen und Patienten, die durchgängig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 61,9 kg. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 4,0 kg (95%-KI: 3,0; 5,1) und erhöhte sich somit (siehe Abbildung 4-37). Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Placebo und anschließend mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, lag das mittlere Körpergewicht zu Baseline bei 63,2 kg. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline

der Studie VX21-445-124 4,2 kg (95%-KI: 2,8; 5,6) und erhöhte sich somit (siehe Abbildung 4-37).

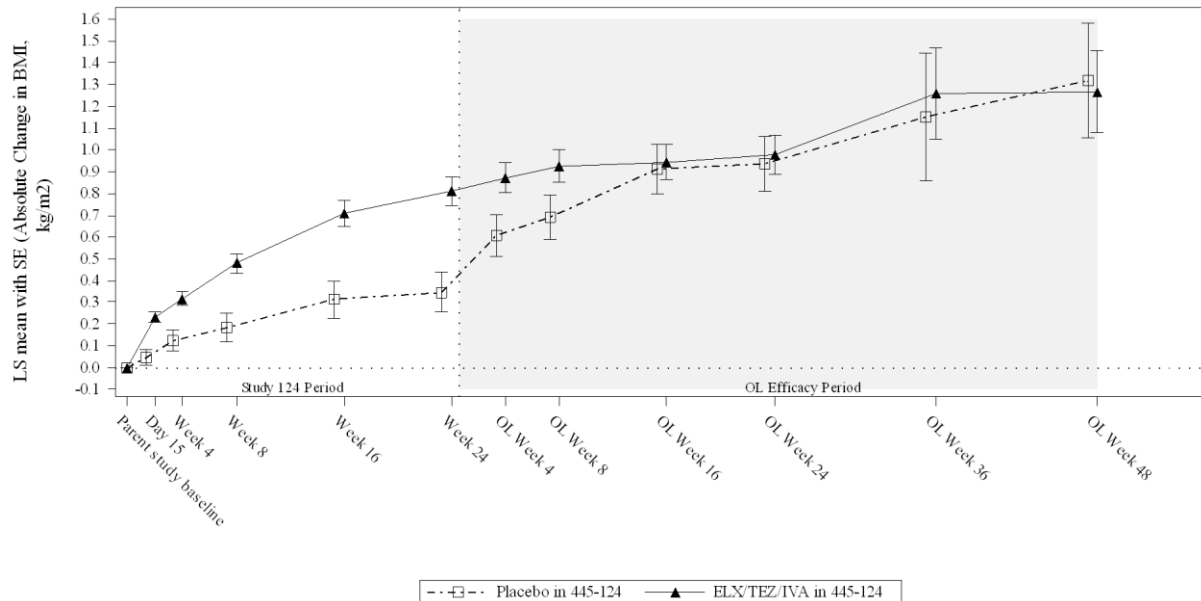


Abbildung 4-36: Verlauf der absoluten Veränderung des BMI – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (151)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

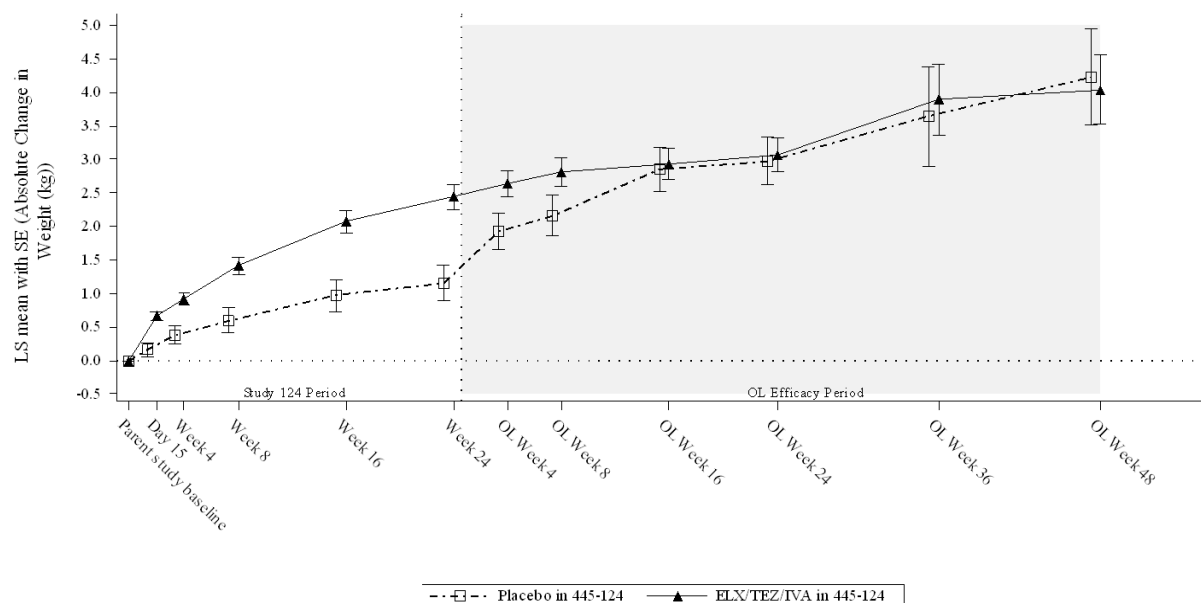


Abbildung 4-37: Verlauf der absoluten Veränderung des Körpergewichts – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (151)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016)

Studie VX22-CFD-016	Baseline ^a		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD [95%-KI]
Veränderung des BMI				
IVA/TEZ/ELX	298	23,20±6,08	298	0,65±2,11 [0,41; 0,89]
Veränderung des BMI z-Score				
IVA/TEZ/ELX	135	0,40±1,10	135	-0,05±0,53 [-0,14; 0,04]
Veränderung des Körpergewichts				
IVA/TEZ/ELX	298	59,59±21,77	298	2,91±5,85 [2,24; 3,58]
Veränderung des Körpergewichts z-Score				
IVA/TEZ/ELX	135	0,19±1,20	135	-0,04±0,48 [-0,12; 0,04]
a: Der Baseline-Wert wurde nur für Patientinnen und Patienten dargestellt, die auch einen Post-Baseline-Wert aufweisen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 11-2 aus dem Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149)				

Insgesamt 298 Patientinnen und Patienten hatten einen BMI-Wert sowohl zu Baseline als auch Post-Baseline vorliegen. Im Mittel lag der BMI zu Baseline bei 23,20 kg/m² und es ergab sich eine mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline von 0,65 kg/m² (95%-KI: 0,41; 0,89). Der BMI z-Score lag bei insgesamt 135 Patientinnen und Patienten sowohl zu Baseline als auch Post-Baseline vor und lag zu Baseline im Mittel bei 0,40. Die mittlere Änderung betrug im Schnitt zwischen Baseline und Post-Baseline -0,05 (95%-KI: -0,14; 0,04).

Insgesamt 298 Patientinnen und Patienten hatten ein dokumentiertes Körpergewicht sowohl zu Baseline als auch Post-Baseline. Im Mittel lag das Körpergewicht zu Baseline bei 59,59 kg und es ergab sich eine mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline von 2,91 kg (95%-KI: 2,24; 3,58). Der Körpergewicht z-Score lag bei insgesamt 135 Patientinnen und Patienten

sowohl zu Baseline als auch Post-Baseline vor und lag zu Baseline im Mittel bei 0,19. Die mittlere Änderung betrug im Schnitt zwischen Baseline und Post-Baseline -0,04 (95%-KI: -0,12; 0,04).

Damit ergibt sich insgesamt eine Zunahme im Körpergewicht und BMI nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), während der Körpergewicht z-Score und der BMI z-Score bei Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre stabil blieb.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Studie HEOR-23-445-014	N	Baseline	Absolute Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline ^a
		MW±SD	MW±SD
Veränderung des BMI (für Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre)			
Jahr 1	125	24,48±4,06	0,57±1,81
Jahr 2	104	24,72±4,06	0,62±2,50
Veränderung des Körpergewicht z-Score (für Patientinnen und Patienten <18 Jahre)			
Jahr 1	35	0,32±1,03	0,09±0,42
Jahr 2	30	0,32±1,10	0,01±0,60
Veränderung des Körpergröße z-Score (für Patientinnen und Patienten <18 Jahre)			
Jahr 1	35	0,22±0,92	-0,04±0,32
Jahr 2	30	0,20±1,08	-0,18±0,41

Studie HEOR-23-445-014	N	Baseline	Absolute Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline ^a
		MW±SD	MW±SD
a: Die für die Veränderung der 1- und 2-Jahreswerte berücksichtigten Baselinewerte beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die sowohl einen Baselinewert als auch einen Wert im entsprechenden Jahr der Nachbeobachtung aufweisen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)			

Bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre stieg der BMI nach 1 Jahr nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um $0,57 \text{ kg/m}^2$ an (SD: 1,81).

Bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre stieg der BMI nach 2 Jahren nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um $0,62 \text{ kg/m}^2$ an (SD: 2,50).

Bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahre blieb der Körpergewicht z-Score sowohl nach einem Jahr nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (absolute Veränderung MW±SD: $0,09 \pm 0,42$) als auch nach zwei Jahren nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (absolute Veränderung MW±SD: $0,01 \pm 0,60$) stabil.

Auch der Körpergröße z-Score blieb bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahre sowohl nach einem Jahr nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (absolute Veränderung MW±SD: $-0,04 \pm 0,32$) als auch nach zwei Jahren nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (absolute Veränderung MW±SD: $-0,18 \pm 0,41$) stabil.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024)	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung des Körpergewichts			
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81^a			
IVA/TEZ/ELX	58 [48; 69]	60 [49; 71]	1,6 [1,2; 2,1]
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177			
IVA/TEZ/ELX	54 [43; 67]	55 [44; 69]	1,4 [1,1; 1,6]
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183			
IVA/TEZ/ELX	46 [35; 56]	47 [36; 56]	0,5 [0,3; 0,7]
N1303K-Population, N=60			
IVA/TEZ/ELX	47 [31; 56]	48 [33; 58]	1,8 [1,4; 2,3]
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2 und Tabelle 3 Burgel et al. (2024) (33)			

In der Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation lag das mediane Körpergewicht vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 58 kg (IQR: 48; 69), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 60 kg (IQR: 49; 71) an. Somit stieg das Körpergewicht unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 1,6 kg an (95%-KI: 1,2; 2,1).

In der Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation lag das mediane Körpergewicht vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 54 kg (IQR: 43; 67), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 55 kg (IQR: 44; 69) an. Somit stieg das Körpergewicht unter der

Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 1,4 kg an (95%-KI: 1,1; 1,6).

Die Veränderung des Körpergewichts war für die Responder jeweils statistisch signifikant. Diese Veränderung entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation lag das mediane Körpergewicht vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 46 kg (IQR: 35; 56), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 47 kg (IQR: 36; 56) an. Somit stieg das Körpergewicht unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 0,5 kg an (95%-KI: 0,3; 0,7).

In der N1303K-Population lag das mediane Körpergewicht vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 47 kg (IQR: 31; 56), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 48 kg (IQR: 33; 58) an. Somit stieg das Körpergewicht unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 1,8 kg an (95%-KI: 1,4; 2,3). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024))

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Vor IVA/TEZ/ELX Initiierung	Nach IVA/TEZ/ELX Initiierung	Mittlere Änderung ^a
		Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung des BMI (≥20 Jahre)				
Gesamtpopulation				
IVA/TEZ/ELX	310	23,43 [20,78; 27,31]	24,12 [21,77; 28,71]	0,22 [-0,03; 0,47]
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor)				
IVA/TEZ/ELX	141	22,48 [19,74; 26,68]	24,19 [21,25; 28,96]	0,11 [-0,26; 0,48]
Veränderung des BMI-Perzentils (<20 Jahre)				
Gesamtpopulation				
IVA/TEZ/ELX	307	69,49 [41,29; 87,89]	70,19 [41,68; 88,49]	0,81 [-0,95; 2,57]

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Vor IVA/TEZ/ELX Initiierung	Nach IVA/TEZ/ELX Initiierung	Mittlere Änderung ^a
		Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor)				
IVA/TEZ/ELX	124	70,88 [40,9; 86,65]	72,74 [42,07; 87,89]	2,10 [-0,81; 5,01]
a: Parameterschätzer aus einem linearen Regressionsmodell Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3 Cromwell et al. (2024) (32)				

Insgesamt 310 Patientinnen und Patienten wurden in die BMI-Analyse (≥ 20 Jahre) eingeschlossen. Der mediane BMI lag vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 23,43 kg/m² (IQR: 20,78; 27,31) und stieg nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 24,12 kg/m² (IQR: 21,77; 28,71). Somit stieg der BMI im Mittel um 0,22 kg/m² an (95%-KI: -0,03; 0,47).

In der Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurden 141 Patienten in die BMI-Analyse (≥ 20 Jahre) eingeschlossen. Der mediane BMI lag vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 22,48 kg/m² (IQR: 19,74; 26,68) und stieg nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 24,19 kg/m² (IQR: 21,25; 28,96). Somit stieg der BMI im Mittel um 0,11 kg/m² an (95%-KI: -0,26; 0,48).

Insgesamt 307 Patientinnen und Patienten wurden in die BMI-Perzentil-Analyse (< 20 Jahre) eingeschlossen. Das mediane BMI-Perzentil lag vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 69,49 (IQR: 41,29; 87,89) und stieg nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 70,19 (IQR: 41,68; 88,49). Somit stieg das BMI-Perzentil im Mittel um 0,81 an (95%-KI: -0,95; 2,57).

In der Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurden 124 Patienten in die BMI-Perzentil-Analyse (< 20 Jahre) eingeschlossen. Das mediane BMI-Perzentil lag vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 70,88 (IQR: 40,9; 86,65) und stieg nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 72,74 (IQR: 42,07; 87,89). Somit stieg das BMI-Perzentil im Mittel um 2,10 an (95%-KI: -0,81; 5,01).

4.3.2.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurde die Schweißchlorid-Konzentration entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu OLE Woche 48 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Die mittlere Änderung wird anhand des LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet und zusammen mit dem 2-seitigen 95%-KI dargestellt. Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX21-445-124 und der Verlängerungsstudie VX21-445-125 grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem OL-FAS der Verlängerungsstudie VX21-445-125.
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX20-CFD-007	Endpunkt nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
HEOR-23-445-014	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Burgel et al. (2024)	Die Schweißchlorid-Konzentration wird in mmol/L gemessen. In der Publikation finden sich keine weiteren Angaben zur Operationalisierung. In diesem Abschnitt wird die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX mittels eines nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen und dargestellt. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Box-Plots. Zusätzlich wird die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchlorid-Konzentration während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX von ≥60 mmol/L, 30-59 mmol/L und <30 mmol/L sowie die Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration ≥20 mmol/L mit IVA/TEZ/ELX dargestellt.
Cromwell et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 und die prospektive Beobachtungsstudie Burgel et al. (2024) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Studie VX21-445-125	Baseline (VX21-445-124)		Mittlere Änderung zu Behandlungswoche 48	
	N	MW±SD	N	LS MW [95%-KI]
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration				
IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX	202	79,5±26,9	176	-30,3 [-33,3; -27,3]
PLA → IVA/TEZ/ELX	100	75,2±28,7	91	-28,3 [-32,5; -24,1]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie VX21-445-124. MMRM-Analyse: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte, adjustiert nach Baseline FEV ₁ %, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)				

Die mittlere Schweißchlorid-Konzentration lag bei Patientinnen und Patienten, die durchgängig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 79,5 mmol/L. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 -30,3 mmol/L (95%-KI: -33,3; -27,3) und sank somit (siehe Abbildung 4-38). Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Placebo und anschließend mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, lag die mittlere Schweißchlorid-Konzentration zu Baseline bei 75,2 mmol/L. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 -28,3 mmol/L (95%-KI: -32,5; -24,1) und sank somit (siehe Abbildung 4-38).

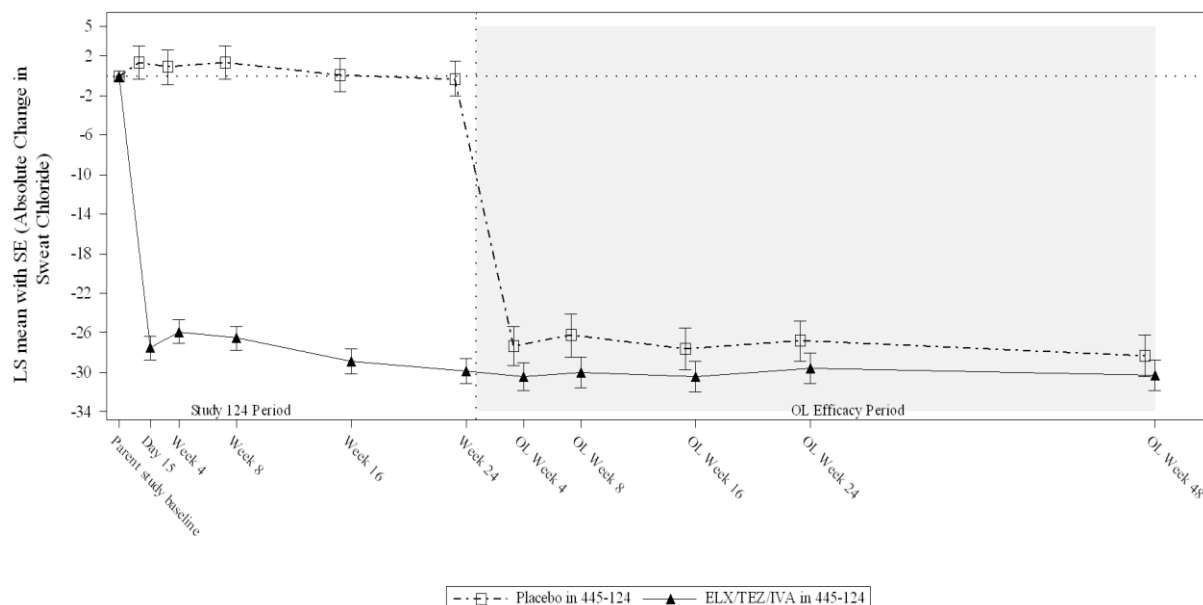


Abbildung 4-38: Verlauf der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (151)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024)	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L)			
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81^a			
IVA/TEZ/ELX	81 [61; 101]	30 [20; 46]	-44,5 [-49,8; -39,1]
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177			
IVA/TEZ/ELX	96 [81; 106]	80 [50; 94]	-20,5 [-23,8; -17,2]

Studie Burgel et al. (2024)	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183			
IVA/TEZ/ELX	103 [94; 110]	101 [94; 108]	-1,8 [-3,9; 0,3]
N1303K-Population, N=60 (Fehlend N=1)			
IVA/TEZ/ELX	103 [94; 109]	92 [85; 100]	-12,0 [-16,9; -7,1]
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2 und Tabelle 3 Burgel et al. (2024) (33)			

In der Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation lag die mediane Schweißchlorid-Konzentration vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 81 mmol/L (IQR: 61; 101). Während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag die Schweißchlorid-Konzentration im Median bei 30 mmol/L (IQR: 20; 46). Somit sank die Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 44,5 mmol/L (95%-KI: -49,8; -39,1).

In der Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation lag die mediane Schweißchlorid-Konzentration vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 96 mmol/L (IQR: 81; 106). Während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag die Schweißchlorid-Konzentration im Median bei 80 mmol/L (IQR: 50; 94). Somit sank die Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 20,5 mmol/L (95%-KI: -23,8; -17,2).

Die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration war für die Responder jeweils statistisch signifikant. Diese Veränderung entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In der Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation lag die mediane Schweißchlorid-Konzentration vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 103 mmol/L (IQR: 94; 110).

Während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag die Schweißchlorid-Konzentration im Median bei 101 mmol/L (IQR: 94; 108). Somit sank die Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 1,8 mmol/L (95%-KI: -3,9; 0,3). Die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration war nicht klinisch relevant.

In der N1303K-Population lag die mediane Schweißchlorid-Konzentration vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 103 mmol/L (IQR: 94; 109). Während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag die Schweißchlorid-Konzentration im Median bei 92 mmol/L (IQR: 85; 100). Somit sank die Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 12,0 mmol/L (95%-KI: -16,9; -7,1). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Abbildung 4-39 verdeutlicht eindrücklich den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Schweißchlorid-Konzentration.

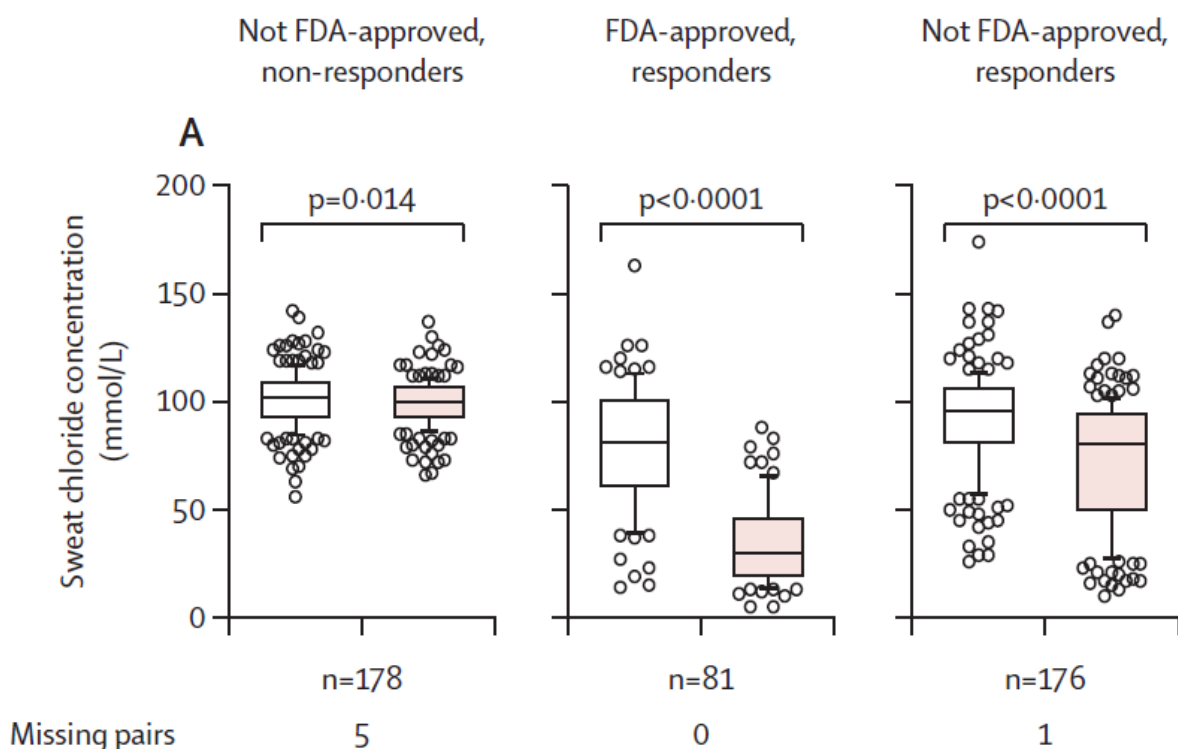


Abbildung 4-39: Vergleich der Schweißchlorid-Konzentration vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024)) Auf der linken Seite ist jeweils der Wert vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX dargestellt, auf der rechten Seite der Wert während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX. Dargestellt ist jeweils der Median, IQR und das 10-90. Perzentil mit Ausreißer.

Links: Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation; Mitte: Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation; Rechts: Responder ohne FDA-zugelassene Mutation

Quelle: Figure 2 Burgel et al. (2024) (33)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration (kategoriale Auswertung) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024)	Schweißchlorid-Konzentration mit IVA/TEZ/ELX			Abnahme der Schweißchlorid- Konzentration ≥20 mmol/L mit IVA/TEZ/ELX
	≥60 mmol/L	30-59 mmol/L	<30 mmol/L	
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81 ^a				
n (%)	13 (16)	28 (35)	40 (49)	68 (84)
N fehlend	0			0
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177				
n (%)	123 (69)	28 (16)	25 (14)	74 (42)
N fehlend	1			1
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183				
n (%)	179 (98)	0	0	11 (6)
N fehlend	4			5
N1303K-Population, N=60				
n (%)	56 (93)	1 (2)	2 (3)	14 (23)
N fehlend	1			1
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 2 und Tabelle 3 Burgel et al. (2024) (33)				

In der Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wiesen 13 Personen (16%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Schweißchlorid-Konzentration ≥60 mmol/L auf, 28 (35%) eine Schweißchlorid-Konzentration zwischen 30 und 59 mmol/L auf und 40 (49%) eine Schweißchlorid-Konzentration <30 mmol/L auf. Eine Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration ≥20 mmol/L wiesen 68 (84%) Personen auf.

In der Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation wiesen 123 Personen (69%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Schweißchlorid-Konzentration ≥ 60 mmol/L auf, 28 (16%) eine Schweißchlorid-Konzentration zwischen 30 und 59 mmol/L auf und 25 (14%) eine Schweißchlorid-Konzentration < 30 mmol/L auf. Eine Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration ≥ 20 mmol/L wiesen 74 (42%) Personen auf.

In der Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation wiesen 179 Personen (98%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Schweißchlorid-Konzentration ≥ 60 mmol/L auf. Eine Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration ≥ 20 mmol/L wiesen 11 (6%) Personen auf.

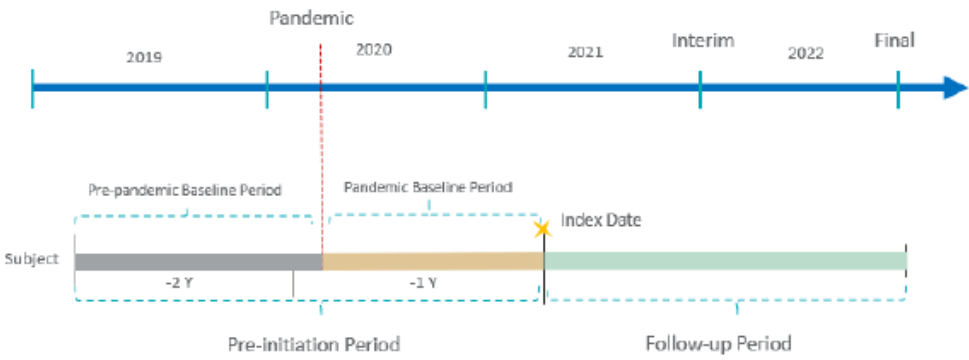
In der N1303K-Population wiesen 56 Personen (93%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Schweißchlorid-Konzentration ≥ 60 mmol/L auf, 1 (2%) eine Schweißchlorid-Konzentration zwischen 30 und 59 mmol/L auf und 2 (3%) eine Schweißchlorid-Konzentration < 30 mmol/L auf. Eine Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration ≥ 20 mmol/L wiesen 14 (23%) Personen auf.

4.3.2.3.4 Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurden die pulmonalen Exazerbationen entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. In diesem Abschnitt wird die folgende Analyse dargestellt: - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Exazerbation - Anzahl an Ereignissen, Anzahl an Jahren in der Analyseperiode der pulmonalen Exazerbationen und geschätzte jährliche Ereignisrate Für die Analyse der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Exazerbation werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt. Für die Auswertung werden alle Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis zu OLE Woche 48 einbezogen. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem kumulativen Analyse-Set (Behandlungsphase mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]). Dieses umfasst für Studie VX21-445-125 alle Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Placebo und anschließend mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Zudem umfasst es für Studie VX21-445-124 und VX21-445-125 alle Patientinnen und Patienten, die durchgängig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden.

Studie	Operationalisierung
VX22-CFD-016	Eine pulmonale Exazerbation war definiert als Aufzeichnung einer i. v. Antibiotikatherapie zu Hause oder im Krankenhaus. Die Prä-Initiierungsphase (bis zu zwei Jahre vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX [Indexdatum]) wurde für die pulmonale Exazerbation in die prä-pandemische und pandemische Baseline Phase getrennt mit dem 13.03.2020 als Stichtag zur Unterteilung der beiden Phasen. Weist eine Patientin oder ein Patient keine Daten außerhalb der zwei Jahre vor dem Indexdatum auf, dann wird die Prä-Initiierungsphase definiert als der Zeitraum ab der ersten Erfassung im Register bis zum Indexdatum. Wenn eine Patientin oder ein Patient über Daten außerhalb der zwei Jahre vor dem Indexdatum verfügt, dann sind die zwei Jahre vor dem Indexdatum die Prä-Initiierungsphase. Die Follow-Up Phase wurde definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum 31.12.2022.  Die annualisierte Ereignisrate der pulmonalen Exazerbationen wird für die gesamte Prä-Initiierungsphase sowie getrennt für die prä-pandemische Phase, die pandemische Baseline-Phase und die Follow-Up Phase berechnet. Die Ereignisrate für jeden Zeitraum wird berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse durch die Gesamtexpositionszeit aller in Frage kommenden Patientinnen und Patienten geteilt wird. Patientinnen und Patienten, die keine Daten zur prä-pandemischen Baseline Phase haben, tragen nicht zur Schätzung der Ereignisrate für die prä-pandemische Phase bei. Ebenso tragen Patientinnen und Patienten, die keine Daten zur pandemischen Baseline Phase haben, nicht zur Schätzung der Ereignisrate für die pandemische Phase bei. In diesem Abschnitt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation sowie die Gesamtzahl an pulmonalen Exazerbationen und die Gesamtzahl an Jahren sowie die jährliche Ereignisrate inkl. 95%-KI jeweils für die Prä-Initiierungsphase, die prä-pandemische Baseline Phase, die pandemische Baseline Phase und die Follow-Up Phase dargestellt. Zusätzlich wird die jährliche Ereignisrate inkl. 95%-KI der Follow-Up Phase im Verhältnis zur Prä-Initiierungsphase, für die Follow-Up Phase im Verhältnis zur prä-pandemischen Phase und für die Follow-Up Phase im Verhältnis zur pandemischen Phase dargestellt.
VX20-CFD-007	Endpunkt nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
HEOR-23-445-014	Eine pulmonale Exazerbation war definiert als Aufzeichnung einer i. v. Antibiotikatherapie zu Hause oder im Krankenhaus. In diesem Abschnitt werden jeweils für die Zeit innerhalb von 12 Monate vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung sowie für die Zeit nach der IVA/TEZ/ELX-Initiierung folgende Analysen dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation sowie die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen inkl. 95%-KI (exaktes 95%-Poisson-KI) wird dargestellt. Zudem wird die kumulative Anzahl an Tagen mit i. v. Antibiotika (zu Hause und im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode pro Patientenjahr berichtet. Auch die Anzahl an Tagen mit i. v. Antibiotika pro

Studie	Operationalisierung
	Behandlungsepisode (im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode wird berichtet (jeweils MW inkl. SD sowie Median mit Min und Max).
Burgel et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Cromwell et al. (2024)	Die Auswertung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte ausschließlich für die im Zeitraum zwischen 01. Januar 2019 – 31. Dezember 2022 im US CFFPR dokumentierten, i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation. Die Gesamtzahl der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen wurde bestimmt, unter der Berücksichtigung, ob es sich um eine pulmonale Exazerbation oder eine andere akute respiratorische Komplikation handelte. Im Weiteren wurde die Personenzzeit unter Risiko für den Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2022 berechnet. Die Differenzierung erfolge nach: vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX und nach Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX. Um einer möglichen Verzerrung durch die COVID-19 Pandemie auf die Gesamtzahl der pulmonalen Exazerbationen entgegenzuwirken, wurde die Kovariable Kalenderzeit implementiert. Dafür wurde die Personenzzeit und Ereignisse nach Initiierung mit IVA/TEZ/ELX in fünf Kalenderperioden unterteilt, die auf der Grundlage der Zeiträume der Übertragung des Coronavirus ausgewählt wurden: • 01. Januar 2019 – 30. Juni 2019, • 01. Juli 2019 – 30. September 2019, • 01. Oktober 2019 – 31. März 2020, • 01. April 2020 – 31. März 2021 • 01. April 2021 – 31. Dezember 2022. Zur Berechnung des Behandlungseffekts wurde das Rate Ratio und das adjustierte Rate Ratio berechnet. Die Analyse erfolgte mittels einem negativen Binomialmodell mit der Verschreibung von IVA/TEZ/ELX als Kovariable und dem Logarithmus der Personenzzeit unter Risiko als Offset. Für die Berechnung des adjustierten Rate Ratio wurde die Kovariable Kalenderzeit mit in das Modell aufgenommen. Robuste Standardfehler wurden für die Berechnung des 95%-KI herangezogen. In diesem Abschnitt wird die Gesamtzahl der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen sowie die Personenzzeit unter Risiko (in Jahren) vor der Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX als auch nach der Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX dargestellt. Zusätzlich wird das Rate Ratio inkl. 95%-KI, wie auch das adjustierte Rate Ratio inkl. 95%-KI dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 sowie für die retrospektive Beobachtungsstudie VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014 und für Cromwell et al. (2024) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen bis zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und kumulatives Analyse-Set (Behandlungsphase mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor])); Verlängerungsstudie VX21-445-125)

Studie VX21-445-124 und Studie VX21-445-125	Studie VX21-445-124		Studie VX21-445-124/ VX21-445-125 ^a
	IVA/TEZ/ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX
N	205	102	307
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	18 (8,8)	26 (25,5)	82 (26,7)
Anzahl an Ereignissen	21	40	139
Anzahl an Jahren in der Analyseperiode der pulmonalen Exazerbationen	101,2	51,5	474,5
Geschätzte jährliche Ereignisrate [95%-KI]	0,17 [0,10; 0,30]	0,63 [0,38; 1,04]	0,25 [0,18; 0,34]
Pulmonale Exazerbation (PEx): neue oder geänderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhalativ oder oral) bei ≥ 4 sinopulmonalen Zeichen/Symptomen. a: Kumulatives Analyse-Set (Behandlungsphase mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]): Für Studie VX21-445-125: Patientinnen und Patienten, die in Studie VX21-445-124 mit Placebo und anschließend mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Für Studie VX21-445-124 und VX21-445-125: Patientinnen und Patienten, die durchgängig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)			

Bis einschließlich Woche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 trat bei insgesamt 82 Patientinnen und Patienten (26,7%), die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, mindestens eine pulmonale Exazerbation auf.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016)

Studie VX22-CFD-016	N	Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Gesamtzahl an pulmonalen Exazerbationen / Gesamtzahl an Jahren	Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]
Prä-Initiierungsphase^a				
IVA/TEZ/ELX	422	147 (34,83)	347/809,14	0,43 [0,38; 0,48]
Prä-pandemische Baseline Phase^b				
IVA/TEZ/ELX	422	93 (22,04)	185/264,80	0,70 [0,60; 0,81]
Pandemische Baseline Phase^c				
IVA/TEZ/ELX	422	97 (22,99)	167/544,34	0,31 [0,26; 0,36]
Follow-Up Phase^d				
IVA/TEZ/ELX	422	57 (13,51)	107/534,44	0,20 [0,16; 0,24]
Follow-Up Phase^d im Verhältnis zur Prä-Initiierungsphase^a				
IVA/TEZ/ELX				Verhältnis der Ereignisraten pro Jahr: 0,47 [0,38; 0,58]
Follow-Up Phase^d im Verhältnis zur prä-pandemischen Baseline Phase^b				
IVA/TEZ/ELX				Verhältnis der Ereignisraten pro Jahr: 0,29 [0,23; 0,36]
Follow-Up Phase^d im Verhältnis zur pandemischen Baseline Phase^c				
IVA/TEZ/ELX				Verhältnis der Ereignisraten pro Jahr: 0,65 [0,51; 0,83]

Studie VX22-CFD- 016	N	Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Gesamtzahl an pulmonalen Exazerbationen / Gesamtzahl an Jahren	Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]
Bei der Zusammenfassung der Gesamtzahl an pulmonalen Exazerbationen wurden Patientinnen und Patienten mit multiplen pulmonalen Exazerbationen mehrfach gezählt. Bei der Zusammenfassung der Anzahl und dem prozentualen Anteil an Patientinnen und Patienten wurden Patientinnen und Patienten mit multiplen pulmonalen Exazerbationen nur einmal gezählt. Die Berechnung des 95%-KI wurde mittels einer Poisson-Verteilung für die Anzahl an Ereignissen geschätzt und die Korrelation zwischen der Anzahl an Ereignissen der Prä-Initiierungsphase und der Follow-Up Phase wurde nicht berücksichtigt. a: Die Prä-Initiierungsphase war definiert als bis zu zwei Jahre vor dem Indexdatum für jede Patientin und jeden Patienten basierend auf den verfügbaren Registerdaten. b: Die prä-pandemische Baseline Phase war definiert als bis zu zwei Jahre vor dem Indexdatum oder der ersten Erwähnung im US CFFPR (je nachdem, was später ist) bis zum 13.03.2020. c: Die pandemische Baseline Phase war definiert vom 13.03.2020 bis zum Indexdatum. d: Die Follow-Up Phase bezeichnet den Zeitraum, in dem die Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 11-3 aus dem Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149).				

In der Prä-Initiierungsphase hatten 147 von 422 Patientinnen und Patienten (34,83%) mindestens eine pulmonale Exazerbation (annualisierte Ereignisrate: 0,43). Die Prä-Initiierungsphase wurde weiter aufgeteilt in prä-pandemische Baseline Phase und pandemische Baseline Phase, um den Einfluss der Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)-Pandemie auf die pulmonalen Exazerbationen zu untersuchen. Während der prä-pandemischen Baseline Phase traten bei 93 von 422 Patientinnen und Patienten (22,04%, annualisierte Ereignisrate: 0,70) und während der pandemischen Baseline Phase bei 97 von 422 Patientinnen und Patienten (22,99%, annualisierte Ereignisrate: 0,31) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. In der Follow-Up Phase hatten 57 von 422 Patientinnen und Patienten (13,51%, annualisierte Ereignisrate: 0,20) mindestens eine pulmonale Exazerbation.

Nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) reduzierte sich die annualisierte Ereignisrate an pulmonalen Exazerbationen um 53% (annualisierte Ereignisrate der Prä-Initiierungsphase im Verhältnis zur Follow-Up Phase: 0,47 (95%-KI: 0,38; 0,58). Beim Vergleich der prä-pandemischen Baseline Phase mit der Follow-Up Phase zeigte sich eine Reduktion der annualisierten Ereignisrate an pulmonalen Exazerbationen um 71% (annualisierte Ereignisrate der prä-pandemischen Phase im Verhältnis zur Follow-Up Phase: 0,29 (95%-KI: 0,23; 0,36). Eine Reduktion der annualisierten Ereignisrate an pulmonalen Exazerbationen um 35% zeigte sich beim Vergleich der pandemischen Baseline Phase mit der Follow-Up Phase (annualisierte Ereignisrate der pandemischen Phase im Verhältnis zur Follow-Up Phase: 0,65 (95%-KI: 0,51; 0,83).

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Studie HEOR-23-445-014	N=171
Innerhalb von 12 Monaten vor IVA/TEZ/ELX-Initiierung	
Jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen ^a inkl. 95%-KI	0,98 [0,84; 1,14]
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, n (%)	68 (39,8)
Kumulative Tage mit i. v. Antibiotika (zu Hause und im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, pro Patientenjahr ^b MW±SD Median [Min; Max]	29,5±24,8 18,0 [9,0; 140,0]
Tage mit i. v. Antibiotika pro Behandlungsepisode (im Krankenhaus) ^c für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode MW±SD Median [Min; Max]	12,2±7,9 10,8 [4,3; 56,0]
Nach IVA/TEZ/ELX-Initiierung	
Expositionszeit (Monate), MW±SD	24,3±7,2
Jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen ^a inkl. 95%-KI	0,33 [0,27; 0,40]
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, n (%)	49 (28,7)
Kumulative Tage mit i. v. Antibiotika (zu Hause und im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, pro Patientenjahr ^b MW±SD Median [Min; Max]	12,5±7,8 10,2 [1,7; 30,8]

Studie HEOR-23-445-014	N=171
Tage mit i. v. Antibiotika pro Behandlungsepisode (im Krankenhaus) ^c für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode MW±SD Median [Min; Max]	 10,4±3,9 10,1 [2,0; 17,0]
a: Annäherung durch i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige Episoden. b: Kumulative Dauer der Tage mit i. v. Antibiotika (zu Hause oder im Krankenhaus). c: Anzahl der Krankenhaustage pro Behandlung mit i. v. Antibiotika. Angabegeben wurde jeweils das exakte 95%-Poisson-KI. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)	

Innerhalb von 12 Monaten vor der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen 0,98 (95%-KI: 0,84; 1,14). 39,8% der Patientinnen und Patienten wiesen mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die mittlere kumulative Anzahl an Tagen mit i. v. Antibiotika (zu Hause oder im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode betrug 29,5 Tage pro Patientenjahr (SD: 24,8). Die mittlere Anzahl an Tagen mit i. v. Antibiotika pro Behandlungsepisode (im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode betrug 12,2 Tage (SD: 7,9).

Die mittlere Expositionszeit mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug 24,3 Monate. Nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen 0,33 (95%-KI: 0,27; 0,40). Insgesamt zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) somit eine Reduktion der annualisierten Rate an pulmonalen Exazerbationen um 66,3% (34). 28,7% der Patientinnen und Patienten wiesen nach Initiierung der Therapie mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die mittlere kumulative Anzahl an Tagen mit i. v. Antibiotika (zu Hause oder im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode betrug 12,5 Tage (SD: 7,8) pro Patientenjahr. Die mittlere Anzahl an Tagen mit i. v. Antibiotika pro Behandlungsepisode (im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode betrug 10,4 Tage (SD: 3,9). Insgesamt zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) somit eine Verbesserung im Endpunkt pulmonale Exazerbationen.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024))

Studie Cromwell et al. (2024)	Gesamtzahl i. v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	Personenzeit unter Risiko (Jahre)	Rate Ratio ^a [95%-KI]	Rate Ratio ^b adjustiert [95%-KI]
i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Gesamtpopulation N=815				
Vor IVA/TEZ/ELX Initiierung	653	2.168,5	0,39 [0,29; 0,53]	0,55 [0,38; 0,79]
Nach IVA/TEZ/ELX Initiierung	170	1.035,2		
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor) N=395				
Vor IVA/TEZ/ELX Initiierung	319	1070,6	0,36 [0,21; 0,62]	0,43 [0,25; 0,72]
Nach IVA/TEZ/ELX Initiierung	88	480,7		
a: Geschätzt mittels eines negativen Binominalmodells				
b: Geschätzt mittels eines negativen Binominalmodells und adjustiert nach Kalenderzeit				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 3 Cromwell et al. (2024) (32)				

Innerhalb der Gesamtpopulation traten vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 653 i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen auf und die Personenzeit unter Risiko lag bei 2.168,5 Jahren. Nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) reduzierte sich die Anzahl auf 170 i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen und die Personenzeit unter Risiko auf 1.035,2 Jahre. Das Rate Ratio betrug 0,39 (95%-KI: 0,29; 0,53) und das adjustierte Rate Ratio lag bei 0,55 (95%-KI: 0,38; 0,79).

In der Gruppe der nicht-vorbehandelten Patientinnen und Patienten (kein Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor) betrug die Gesamtzahl an i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 319. Die Personenzeit unter Risiko lag bei 1.070,6 Jahren. Die Gesamtzahl der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen reduzierte sich nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor auf insgesamt 88 und

die Personenzeit unter Risiko verringerte sich auf 480,7 Jahre. Das Rate Ratio lag bei 0,36 (95%-KI: 0,21; 0,62) und das adjustierte Rate Ratio betrug 0,43 (95%-KI: 0,25; 0,72).

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Hospitalisierung – 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 4-119: Operationalisierung von Morbidität: Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX20-CFD-007	Hospitalisierungen wurden definiert als Hospitalisierungen aus jeglichem Grund. Die Gründe für die Krankenhausaufenthalte wurden entsprechend den Angaben in der Datenbank ausgewertet (z. B. pulmonale Exazerbation, pulmonale Komplikation, gastrointestinale Komplikation, transplantationsbedingte Sinusinfektion, nicht transplantationsbedingte Sinusinfektion, nicht-transplantationsbedingte Operation und andere). Es wurden jährliche Risiken mit 95%-KI für jedes der Nachbeobachtungsjahre und für jedes der drei Jahre vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX berechnet. Darüber hinaus wurden annualisierte Raten (definiert als die durchschnittliche Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient und Jahr) berechnet. Zudem wurden ad-hoc Inzidenzraten berechnet.
HEOR-23-445-014	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Burgel et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Cromwell et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für Studie VX20-CFD-007 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Morbidität: Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen (Studie VX20-CFD-007, IVA/TEZ/ELX-Kohorte)

Studie VX20-CFD-007	N ^a	Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis % [95%-KI]	Mittlere Anzahl an Ereignissen pro Patientin und Patient [95%-KI] ^b
Hospitalisierungen			
Vor-Behandlung Jahr -3	175	32,00 [25,02; 38,98]	0, 57 [0, 40; 0, 73]
Vor-Behandlung Jahr -2	173	31,79 [24,78; 38,80]	0, 62 [0, 42; 0, 83]
Vor-Behandlung Jahr -1	188	24,47 [18,27; 30,67]	0,46 [0,30; 0,63]
Jahr 1	194	13,92 [9,00; 18,83]	0,25 [0,18; 0,34]
Jahr 2	134	11,94 [6,38; 17,50]	0,26 [0,18; 0,38]
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Kohorte mit mindestens einer Behandlung oder Versorgungsepisode während des Analysejahrs. b: Die geschätzte annualisierte Ereignisrate wird angegeben, um die Dauer der Exposition zu berücksichtigen. Dies gilt für die Jahre nach der Behandlung (Jahr 1 und Jahr 2). Der Baselinezeitraum ist definiert als der 12-Monats-Zeitraum vor dem Datum des Behandlungsbeginns (ohne diesen). Der Baselinewert ist definiert als die letzte Messung vor dem Datum des Behandlungsbeginns innerhalb des Baselinezeitraums; liegt die letzte Messung vor dem Datum des Behandlungsbeginns außerhalb des Baselinezeitraums, fehlt der Baselinewert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 12-8 Studienbericht der Studie VX20-CFD-007 (31)			

Der Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten und die mittlere Anzahl der Hospitalisierungen pro Patientin und Patient und Jahr gingen nach Beginn der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung in der IVA/TEZ/ELX-Kohorte zurück.

Die jährliche (expositions-adjustierte) mittlere Anzahl an Hospitalisierungen pro Patientin und Patient und Jahr betrug unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 0,25 zu Jahr 1 und 0,26 zu Jahr 2, verglichen mit 0,46 im Jahr vor dem Behandlungsbeginn. Die Inzidenzrate betrug für die gesamte post-Behandlungsphase 0,26 pro Personenjahr, was einer Reduktion von 43,48% relativ zum Jahr vor der dem Behandlungsbeginn entspricht (31).

Pulmonale Exazerbationen waren der Hauptgrund für Hospitalisierungen. In jedem der 12-Monats-Intervalle nach der Initiierung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen geringer als zu Baseline vor der Behandlung. Entsprechend zur Gesamthospitalisierung wurde auch ein weiterer Rückgang der Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen im Laufe der Zeit beobachtet (31).

4.3.2.3.3.6 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – 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 4-121: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragbogens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurde die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R zu OLE Woche 48 dargestellt. Die absolute Veränderung in der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [Eltern-Version], sowie die Domänen Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] und Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] des CFQ-R wurden nicht berichtet. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte im Modell, Adjustierung nach Baseline FEV₁%, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Die mittlere Änderung wird anhand des LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet und zusammen mit dem 2-seitigen 95%-KI dargestellt. Zudem wird die Veränderung während der Hauptstudie VX21-445-124 und der Verlängerungsstudie VX21-445-125 grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem OL-FAS der Verlängerungsstudie VX21-445-125.
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX20-CFD-007	Endpunkt wurde nicht erhoben.
HEOR-23-445-014	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Burgel et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Cromwell et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Behandlungswoche 48 – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Studie VX21-445-125	Baseline (VX21-445-124)		Mittlere Änderung zu Behandlungswoche 48	
	N	MW±SD	N	LS MW [95%-KI]
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version]				
IVA/TEZ/ELX → IVA/TEZ/ELX	202	64,1±20,7	180	17,6 [14,8; 20,5]
PLA → IVA/TEZ/ELX	102	65,8±21,3	94	15,1 [11,2; 19,0]
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie VX21-445-124. MMRM Analyse: Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte, adjustiert nach Baseline FEV ₁ %, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)				

Die mittlere Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] lag bei Patientinnen und Patienten, die durchgängig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline bei 64,1 Punkte. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 17,6 Punkte (95%-KI: 14,8; 20,5) und erhöhte sich somit (siehe Abbildung 4-40). Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Placebo und anschließend mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, lag die mittlere Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zu Baseline bei 65,8 Punkte. Zu Behandlungswoche 48 der Verlängerungsstudie VX21-445-125 betrug die mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline der Studie VX21-445-124 15,1 Punkte (95%-KI: 11,2; 19,0) und erhöhte sich somit (siehe Abbildung 4-40).

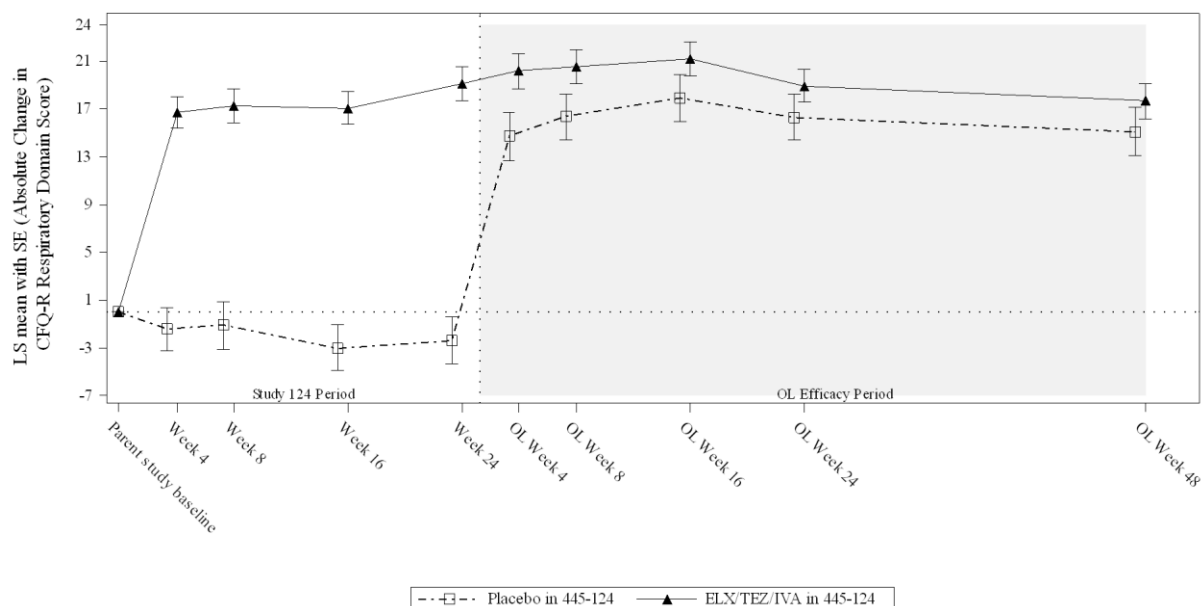


Abbildung 4-40: Verlauf der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R – weitere Untersuchungen (FAS; Studie VX21-445-124 und OL-FAS; Studie VX21-445-125)

Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (151)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.7 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

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

Tabelle G4-123: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurde die Anzahl der Todesfälle entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX21-445-124 und bis Woche 48 für die Verlängerungsstudie VX21-445-125. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem Safety Set der Studie VX21-445-124 und dem OL-Safety Set der Verlängerungsstudie VX21-445-125.
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX20-CFD-007	Der Tod wurde erhoben als Datum des Todes in dem US CFFPR. Die Todesursache wurde anhand der Aufzeichnung in der Datenbank erhoben. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis.
HEOR-23-445-014	Die Anzahl an Todesfällen wurde für Patientinnen und Patienten, die IVA/TEZ/ELX erhielten, berichtet.

	Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis.
Burgel et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Cromwell et al. (2024)	Die Anzahl an Todesfällen wurde für Patientinnen und Patienten, die IVA/TEZ/ELX erhielten, berichtet. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125, für die Studie VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014 sowie für Cromwell et al. (2024) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis zu Behandlungswoche 24 bzw. Woche 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)

Studie VX21-445-124 und Studie VX21-445-125	Studie VX21-445-124 (Woche 24)				Studie VX21-445-125 (Woche 48)	
	IVA/TEZ/ELX		PLA		IVA/TEZ/ELX	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Anzahl der Todesfälle	205	1 (0,5)	102	0	297	0
MedDRA Version 26.0 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)						

Während der Verlängerungsstudie VX21-445-125 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie VX20-CFD-007)

Studie VX20-CFD-007	N	n (%)
Anzahl der Todesfälle		
IVA/TEZ/ELX-Kohorte	194	2 (1,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht der Studie VX20-CFD-007 (31)		

In der Studie VX20-CFD-007 sind bis 31.12.2022 in der IVA/TEZ/ELX-Kohorte 2 Todesfälle aufgetreten. Beide Todesfälle betrafen Erwachsene. Eine 42-jährige Patientin erhielt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für 18,30 Monate, als Todesursache wurde „Andere“ angegeben. Ein weiterer 27-jähriger Patient erhielt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für 24,21 Monate, als Todesursache wurde „Transplantationsbedingt: Andere“ angegeben.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Studie HEOR-23-445-014	N	n (%)
Anzahl der Todesfälle		
Patientinnen und Patienten, die IVA/TEZ/ELX erhielten	171	<5
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)		

In der Studie HEOR-23-445-014 sind in der Population der Patientinnen und Patienten, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhielten, weniger als 5 Todesfälle aufgetreten.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024))

Studie Cromwell et al. (2024)	N	n (%)
Anzahl der Todesfälle		
Gesamtpopulation	815	<5
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Cromwell et al. (2024) (32)		

In der Studie von Cromwell et al. (2024) sind in der Gesamtpopulation weniger als 5 Todesfälle aufgetreten.

4.3.2.3.3.8 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurde die Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. UE, die zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählen, wurden allerdings nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX21-445-124 und bis Woche 48 für die Verlängerungsstudie VX21-445-125. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem Safety Set der Studie VX21-445-124 und auf dem OL-Safety Set der Verlängerungsstudie VX21-445-125.
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX20-CFD-007	Endpunkt wurde nicht erhoben.
HEOR-23-445-014	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Burgel et al. (2024)	In diesem Abschnitt werden die Therapieabbrüche aufgrund von UE, Erhöhung der Leberenzyme ($>3 \times \text{ULN}$), Hautausschlag sowie Kopfschmerzen oder milde psychische Symptome (milde Angstzustände, Einschlafschwierigkeiten und Reizbarkeit) deskriptiv berichtet. Die Ergebnisse werden dargestellt für die Gesamtpopulation (alle Patientinnen und Patienten, die in das CUP eingeschlossen wurden).
Cromwell et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 und Burgel et al. (2024) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)

Studie VX21-445-124 und Studie VX21-445-125	Studie VX21-445-124 (Woche 24)				Studie VX21-445-125 (Woche 48)	
	IVA/TEZ/ELX		PLA		IVA/TEZ/ELX	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	205	193 (94,1)	102	97 (95,1)	297	289 (97,3)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	205	18 (8,8)	102	15 (14,7)	297	35 (11,8)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	205	15 (7,3)	102	12 (11,8)	297	31 (10,4)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	205	5 (2,4)	102	0	297	9 (3,0)
MedDRA Version 26.0						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)						

Während der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wies ein Großteil der Patientinnen und Patienten (289 von 297 Patientinnen und Patienten; 97,3%) mindestens ein UE auf. Bei 35 Patientinnen und Patienten (11,8%) wurde mindestens ein SUE dokumentiert. Insgesamt hatten 31 Patientinnen und Patienten (10,4%) ein schweres UE (Grad 3 oder 4) und neun Patientinnen und Patienten (3,0%) hatten ein UE, das zum Therapieabbruch führte.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024)	Anzahl und Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX	
	N	n (%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
Gesamtpopulation N=479		
IVA/TEZ/ELX	479	0 (0,0)
Erhöhung der Leberenzyme >3 x ULN		
Gesamtpopulation N=479		
IVA/TEZ/ELX	479	0 (0,0)
Hautausschlag		
Gesamtpopulation N=479		
IVA/TEZ/ELX	479	30 (6,3)
Milde psychische Symptome		
Gesamtpopulation N=479		
IVA/TEZ/ELX	479	12 (2,5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Burgel et al. (2024) (33)		

Innerhalb der Gesamtpopulation (N=479) traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch geführt haben.

Für die Gesamtpopulation wurde von keiner Erhöhung der Leberenzyme berichtet, die dreimal höher war als das obere Limit des Normalwertes.

30 Personen aus der Gesamtpopulation (6,3%) wiesen Hautausschlag auf.

Milde psychische Symptome wiesen 12 Personen (2,5%) der Gesamtpopulation auf.

4.3.2.3.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-131: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach PT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach PT, entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. Berichtet wurden die häufigsten UE und häufigsten SUE jeweils nach PT. Ergebnisse nach SOC sowie häufige schwere UE (Grad 3 oder 4) nach SOC und PT wurden für die Verlängerungsstudie VX21-445-125 nicht berichtet. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX21-445-124 und bis Woche 48 für die Verlängerungsstudie VX21-445-125. Die Auswahl der häufigen UE beruht auf der Häufigkeit des Auftretens der UE in der Verlängerungsstudie VX21-445-125. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem auf dem Safety Set der Studie VX21-445-124 bzw. OL-Safety Set der Verlängerungsstudie VX21-445-125.
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX20-CFD-007	Endpunkt wurde nicht erhoben.
HEOR-23-445-014	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Burgel et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Cromwell et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)

Studie VX21-445-124 und Studie VX21-445-125	Studie VX21-445-124 (Woche 24)				Studie VX21-445-125 (Woche 48)	
	IVA/TEZ/ELX		PLA		IVA/TEZ/ELX	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	205	31 (15,1)	102	37 (36,3)	297	88 (29,6)
Nasopharyngitis	205	42 (20,5)	102	20 (19,6)	297	87 (29,3)
Husten	205	36 (17,6)	102	26 (25,5)	297	76 (25,6)
Kopfschmerzen	205	37 (18,0)	102	13 (12,7)	297	61 (20,5)
Diarrhö	205	26 (12,7)	102	10 (9,8)	297	51 (17,2)
Fieber	205	27 (13,2)	102	14 (13,7)	297	47 (15,8)
COVID-19	205	19 (9,3)	102	10 (9,8)	297	38 (12,8)
Rhinitis	205	20 (9,8)	102	6 (5,9)	297	36 (12,1)
Infektion der oberen Atemwege	205	17 (8,3)	102	10 (9,8)	297	36 (12,1)
Sputum vermehrt	205	20 (9,8)	102	13 (12,7)	297	34 (11,4)
Grippe	205	18 (8,8)	102	2 (2,0)	297	33 (11,1)
Schmerzen im Oropharynx	205	17 (8,3)	102	10 (9,8)	297	32 (10,8)
Abdominalschmerz	205	17 (8,3)	102	13 (12,7)	297	30 (10,1)
MedDRA Version 26.0 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)						

In der Verlängerungsstudie war das häufigste UE der PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose mit 29,6% der Patientinnen und Patienten und der PT Nasopharyngitis mit 29,3% der Patientinnen und Patienten.

Auch die PT Husten mit 25,6% der Patientinnen und Patienten und Kopfschmerzen mit 20,5% der Patientinnen und Patienten traten häufig auf.

Weitere häufige UE waren die PT Diarrhö (17,2%), Fieber (15,8%), COVID-19 (12,8%), Rhinitis (12,1%), Infektion der oberen Atemwege (12,1%), Sputum vermehrt (11,4%), Grippe (11,1%), Schmerzen im Oropharynx (10,8%) und Abdominalschmerz (10,1%).

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)

Studie VX21-445-124 und Studie VX21-445-125	Studie VX21-445-124 (Woche 24)				Studie VX21-445-125 (Woche 48)	
	IVA/TEZ/ELX		PLA		IVA/TEZ/ELX	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	205	5 (2,4)	102	13 (12,7)	297	16 (5,4)
Pneumonie	205	1 (0,5)	102	0	297	4 (1,3)
Grippe	205	0	102	0	297	3 (1,0)
MedDRA Version 26.0 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)						

Die häufigsten SUE in der Verlängerungsstudie waren der PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose mit 5,4% der Patientinnen und Patienten sowie der PT Pneumonie (1,3%) und der PT Grippe (1,0%).

4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-445-125	In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse entsprechend der Hauptstudie VX21-445-124 erhoben. UE von besonderem Interesse wurden allerdings nicht getrennt nach Schweregrad berichtet. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 für die Studie VX21-445-124 und bis Woche 48 für die Verlängerungsstudie VX21-445-125. Die Analysen bzw. Darstellung beruhen auf dem auf dem Safety Set der Studie VX21-445-124 bzw. OL-Safety Set der Verlängerungsstudie VX21-445-125.

VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
VX20-CFD-007	Endpunkt wurde nicht erhoben.
HEOR-23-445-014	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Burgel et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Cromwell et al. (2024)	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-445-125 als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.2 verwiesen.

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

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

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse bis Behandlungswoche 24 bzw. 48 – weitere Untersuchungen (Safety Set; Studie VX21-445-124 und OL-Safety Set; Verlängerungsstudie VX21-445-125)

Studie VX21-445-124 und Studie VX21-445-125	Studie VX21-445-124 (Woche 24)				Studie VX21-445-125 (Woche 48)	
	IVA/TEZ/ELX		PLA		IVA/TEZ/ELX	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erhöhte Transaminasewerte						
UE	205	8 (3,9)	102	0	297	19 (6,4)
SUE	205	0	102	0	297	0
Hautausschlag						
UE	205	55 (26,8)	102	3 (2,9)	297	45 (15,2)
SUE	205	1 (0,5)	102	0	297	1 (0,3)
MedDRA Version 26.0 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Interims-Analyse der Studie VX21-445-125 (150)						

Erhöhte Transaminasewerte wiesen 19 Patientinnen und Patienten (6,4%) während der Verlängerungsstudie VX21-445-125 auf. Davon war kein Ereignis schwerwiegend.

Hautausschlag hatten insgesamt 45 Patientinnen und Patienten (15,2%) während der Verlängerungsstudie VX21-445-125, wovon ein Ereignis schwerwiegend war.

4.3.2.3.3.11 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

Für die einarmige Studie VX21-445-125 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studie VX22-CFD-016 ad hoc für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) durchgeführt:

- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (jegliche Vorbehandlung mit einem anderen CFTR-Modulator als Ivacaftor/Elexacaftor/Tezacaftor [zuzüglich Ivacaftor] vor dem Indexdatum) (CFTRm-naiv, CFTRm-behandelt)

- Individuelle Mutation (für Mutationen, bei denen die Anzahl an vertretenen Patientinnen und Patienten mindestens fünf betrug)

Ergänzend wurde folgende Subgruppenanalyse für den Endpunkt Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands dargestellt:

- Alter (6-11 Jahre, ≥ 12 Jahre)

Folgende Subgruppenanalyse wurde für die Studie HEOR-23-445-014 für den Endpunkt FEV₁% dargestellt:

- Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (CFTRm-naiv, CFTRm-behandelt)
- Alter (6-11 Jahre, ≥ 12 Jahre)

Ergänzend wurde folgende Subgruppenanalyse für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen dargestellt:

- Alter (6-11 Jahre, ≥ 12 Jahre)

Für die a priori definierte Subgruppenanalyse individuelle Mutationen liegen keine Ergebnisse vor.

Folgende Subgruppenanalyse wurde für Burgel et al. (2024) für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%), Veränderung des Körpergewichts bzw. des Körpergewichts z-Scores und Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration durchgeführt:

- Alter (6-11 Jahre, 12-17 Jahre, ≥ 18 Jahre)

Für die retrospektive Beobachtungsstudie VX20-CFD-007 wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt und für Cromwell et al. (2024) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-136 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie	Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren	Individuelle Mutation	Alter
Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)			
VX22-CFD-016	○	○	n.d.
HEOR-23-445-014	●	n.d.	●
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	○
Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands			
VX22-CFD-016	n.d.	n.d.	○
HEOR-23-445-014	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren	Individuelle Mutation	Alter
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	○
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration			
VX22-CFD-016	n.d.	n.d.	n.d.
HEOR-23-445-014	n.d.	n.d.	n.d.
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	○
Morbidität: pulmonale Exazerbationen			
VX22-CFD-016	n.d.	n.d.	n.d.
HEOR-23-445-014	n.d.	n.d.	○
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
VX22-CFD-016	n.d.	n.d.	n.d.
HEOR-23-445-014	n.d.	n.d.	n.d.
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität: Hospitalisierung			
VX22-CFD-016	n.d.	n.d.	n.d.
HEOR-23-445-014	n.d.	n.d.	n.d.
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	n.d.
Mortalität: Anzahl der Todesfälle			
VX22-CFD-016	n.d.	n.d.	n.d.
HEOR-23-445-014	n.d.	n.d.	n.d.
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	n.d.
Sicherheit/Verträglichkeit			
VX22-CFD-016	n.d.	n.d.	n.d.
HEOR-23-445-014	n.d.	n.d.	n.d.
Burgel et al. (2024)	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren	Individuelle Mutation	Alter
●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Da es sich bei den Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014 und Burgel et al. (2024) um nicht vergleichende Beobachtungsstudien handelt, konnten keine Interaktions-p-Werte des Behandlungseffekts mit der jeweiligen Subgruppe berechnet werden. Im Folgenden werden daher alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen deskriptiv dargestellt.

4.3.2.3.3.11.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016)

Studie VX22-CFD-016 Endpunkt Subgruppenfaktor	Baseline ^a		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren				
<i>CFTRm-naiv</i>				
IVA/TEZ/ELX	154	76,36±17,50	154	6,11±10,72 [4,40; 7,81]
<i>CFTRm-behandelt</i>				
IVA/TEZ/ELX	197	75,45±18,22	197	3,32±8,96 [2,06; 4,58]
Eine Patientin oder ein Patient wurde als CFTRm-naiv eingestuft, falls diese oder dieser nicht IVA, LUM/IVA oder TEZ/IVA innerhalb von zwölf Monaten vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX erhalten hatte. Der Baseline-Wert des FEV₁% ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller verfügbaren, in einer Klinik erhobenen Messungen innerhalb von zwölf Monaten unmittelbar vor dem Behandlungsbeginn (Indexdatum). Die Messung am Indexdatum wird nicht in die Ableitung des Baseline-Werts einbezogen. Der Post-Baseline-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten, definiert als der Durchschnitt aller klinischen FEV₁%-Messungen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die FEV₁%-Messungen innerhalb der vier Wochen unmittelbar nach dem Indexdatum werden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt. Für zwei Patientinnen und Patienten lag keine Information über die Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren vor.				

Studie VX22-CFD-016 Endpunkt Subgruppenfaktor	Baseline ^a		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD [95%-KI]
a: Der Baseline-Wert wurde nur für Patientinnen und Patienten berechnet, die auch einen Post-Baseline-Wert aufweisen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 11-4 aus dem Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149)				

Für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) wurde eine Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren durchgeführt. Eine Patientin oder ein Patient wurde als CFTRm-naiv eingestuft, falls diese oder dieser zuvor nicht innerhalb von zwölf Monaten vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) mit CFTR-Modulatoren (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurde.

Sowohl bei Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einem CFTR-Modulator behandelt wurden (CFTRm-behandelt), als auch bei Patientinnen und Patienten, die zuvor nicht mit CFTR-Modulatoren behandelt wurden (CFTRm-naiv), zeigte sich nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV₁%). Die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Post-Baseline betrug 3,32 Prozentpunkte (95%-KI: 2,06; 4,58) bei CFTRm-behandelten Patientinnen und Patienten, bei CFTRm-naiven Patientinnen und Patienten betrug die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Post-Baseline 6,11 Prozentpunkte (95%-KI: 4,40; 7,81).

Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) nach individueller Mutation (für Mutationen, bei denen die Anzahl an vertretenen Patientinnen und Patienten mindestens fünf betrug) – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016)

Studie VX22-CFD-016 Endpunkt Subgruppenfaktor	Baseline ^a		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD
Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)				
<i>Individuelle Mutation</i>				
<i>G551D</i>				
IVA/TEZ/ELX	58	76,8±17,2	58	4,7±11,4
<i>R117H</i>				
IVA/TEZ/ELX	42	77,7±17,5	42	1,0±5,1
<i>D1152H</i>				
IVA/TEZ/ELX	21	71,3±19,3	21	3,4±8,8
<i>G85E</i>				
IVA/TEZ/ELX	20	83,2±12,2	20	7,9±7,1
<i>3849 + 10kbC → T</i>				
IVA/TEZ/ELX	16	72,2±18,8	16	2,5±6,4
<i>R347P</i>				
IVA/TEZ/ELX	14	73,6±20,8	14	7,7±10,8
<i>R668C</i>				
IVA/TEZ/ELX	16	77,8±18,9	16	0,1±3,6

Studie VX22-CFD-016 Endpunkt Subgruppenfaktor	Baseline ^a		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD
<i>S549N</i>				
IVA/TEZ/ELX	14	72,3±18,1	14	6,1±11,6
<i>M1101K</i>				
IVA/TEZ/ELX	16	77,0±15,2	16	11,3±11,8
<i>G576A</i>				
IVA/TEZ/ELX	13	78,1±19,4	13	0,6±3,6
<i>A445E</i>				
IVA/TEZ/ELX	11	65,7±20,2	11	7,8±9,0
<i>S945L</i>				
IVA/TEZ/ELX	11	82,3±12,8	11	4,1±5,7
<i>P67L</i>				
IVA/TEZ/ELX	10	71,5±24,9	10	3,5±13,2
<i>L206W</i>				
IVA/TEZ/ELX	7	82,3±22,4	7	1,9±5,0
<i>R74W</i>				
IVA/TEZ/ELX	8	73,9±20,9	8	-4,0±7,6

Studie VX22-CFD-016 Endpunkt Subgruppenfaktor	Baseline ^a		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD
<i>D1270N</i>				
IVA/TEZ/ELX	7	76,4±20,1	7	0,5±7,7
<i>2789 + 5G → A</i>				
IVA/TEZ/ELX	7	80,4±16,7	7	3,6±6,4
<i>R347H</i>				
IVA/TEZ/ELX	5	78,4±20,0	5	0,5±4,1
<i>R1066H</i>				
IVA/TEZ/ELX	6	73,0±21,3	6	25,7±19,8
<i>T1036N</i>				
IVA/TEZ/ELX	5	68,7±18,7	5	7,1±10,5
Der Baseline-Wert des FEV₁% ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller verfügbaren, in einer Klinik erhobenen Messungen innerhalb von zwölf Monaten unmittelbar vor dem Behandlungsbeginn (Indexdatum). Die Messung am Indexdatum wird nicht in die Ableitung des Baseline-Werts einbezogen. Der Post-Baseline-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten, definiert als der Durchschnitt aller klinischen FEV₁%-Messungen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die FEV₁%-Messungen innerhalb der vier Wochen unmittelbar nach dem Indexdatum werden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt. a: Der Baseline-Wert wurde nur für Patientinnen und Patienten berechnet, die auch einen Post-Baseline-Wert aufweisen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 11-5 aus dem Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (149)				

Für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) wurde eine Subgruppenanalyse nach individueller Mutation durchgeführt, für alle Mutationen, bei denen die Anzahl an vertretenen Patientinnen und Patienten mindestens fünf betrug. Die 20 Mutationen, die in die Subgruppenanalyse eingeschlossen wurden, waren folgende: G551D, R117H, D1152H, G85E,

3849 + 10kbC→T, R347P, R668C, S549N, M1101K, G576A, A445E, S945L, P67L, L206W, R74W, D1270N, 2789 + 5G→A, R347H, R1066H und T1036N.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) nach individueller Mutation konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation der Studie VX22-CFD-016. Mit Ausnahme der Mutation R74W zeigt sich für alle restlichen Mutationen mit mehr als fünf Patientinnen oder Patienten eine Verbesserung der Lungenfunktion nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung der Lungenfunktion reicht dabei von 0,1 Prozentpunkte (R668C) bis zu 25,7 Prozentpunkte (R1066H).

Für alle individuellen Mutationen, die in der Studie VX21-445-124 enthalten sind und im Rahmen der Subgruppenanalyse der Studie VX22-CFD-016 untersucht wurden, bestätigen die Ergebnisse der Studie VX22-CFD-016 aus dem Behandlungsalltag die Studienergebnisse der RCT. Die Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline (MW±SD) sind für die Mutation

- D1152H 3,4(±8,8),
- G85E (7,9±7,1),
- 3849 + 10kbC→T (2,5±6,4),
- R347P (7,7±10,8),
- M1101K (11,3±11,8),
- A445E (7,8±9,0),
- S945L (4,1±5,7),
- L206W (1,9±5,0),
- 2789 + 5G→A (3,6±6,4),
- R347H (0,5±4,1) und
- R1066H (25,7±19,8).

Zudem liefert die Studie VX22-CFD-016 wichtige Informationen aus dem Behandlungsalltag zu Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht in der Studie VX21-445-124 untersucht wurden. Die untersuchten Mutationen mit der jeweiligen Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline (MW±SD) sind

- G551D mit 4,7(±11,4),
- R117H (1,0±5,1),
- R668C (0,1±3,6),
- S549N (6,1±11,6),
- G576A (0,6±3,6),
- P67L (3,5±13,2),
- R74W (-4,0±7,6),
- D1270N (0,5±7,7) und
- T1036N (7,1±10,5).

Somit zeigen sich auch für Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht in der Studie VX21-445-124 untersucht wurden, überwiegend Vorteile hinsichtlich der Veränderung der Lungenfunktion nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Tabelle 4-139: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Studie HEOR-23-445-014 Endpunkt Subgruppenfaktor	N ^a	Baseline ^b	Absolute Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline ^c
		MW [95%-KI]	MW [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)			
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren			
CFTRm-naiv			
Jahr 1	73	70,7 [65,3; 75,7]	6,5 [4,6; 8,4]
Jahr 2	59	71,3 [66,0; 76,5]	5,1 [2,3; 7,9]
CFTRm-behandelt			
Jahr 1	91	69,0 [64,1; 73,9]	2,2 [1,1; 3,4]
Jahr 2	79	69,0 [63,7; 74,3]	2,0 [0,3; 3,7]

a: Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Berechnung der Veränderungen nach 1 Jahr und nach 2 Jahren einbezogen wurden, beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁%-Baselinewert und auf Patientinnen und Patienten mit einem Wert im entsprechenden Jahr der Nachuntersuchung.

b: Baseline ist definiert als der Durchschnitt aller FEV₁%-Messungen in den 12 Monaten vor dem Indexdatum und einschließlich dieses Datums.

c: Der FEV₁%-Follow-up-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller FEV₁%-Messungen innerhalb jedes Nachbeobachtungsjahres (d. h. Durchschnitt innerhalb des ersten 12-Monats-Zeitraums und des zweiten 12-Monats-Zeitraums), ausgenommen Messungen innerhalb der 30 Tage unmittelbar nach dem Indexdatum.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)

Für CFTRm-naive Patientinnen und Patienten stieg der FEV₁%-Wert nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nach 1 Jahr im Mittel um

6,5 Prozentpunkte an (95%-KI: 4,6; 8,4). Zwei Jahre nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der FEV₁%-Wert im Mittel um 5,1 Prozentpunkte an (95%-KI: 2,3; 7,9).

Für CFTRm-vorbehandelte Patientinnen und Patienten stieg der FEV₁%-Wert nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nach 1 Jahr im Mittel um 2,2 Prozentpunkte an (95%-KI: 1,1; 3,4). Zwei Jahre nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der FEV₁%-Wert im Mittel um 2,0 Prozentpunkte an (95%-KI: 0,3; 3,7).

Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Studie HEOR-23-445-014 Endpunkt Subgruppenfaktor	N ^a	Baseline ^b	Absolute Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline ^c
		MW [95%-KI]	MW [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)			
Alter			
6-11 Jahre			
Jahr 1	13	100,4 [90,7; 110,1]	0,3 [-4,5; 5,0]
Jahr 2	10	95,8 [82,3; 109,2]	-3,6 [-14,5; 7,3]
≥12 Jahre			
Jahr 1	151	67,0 [63,6; 70,5]	4,5 [3,3; 5,6]
Jahr 2	128	68,0 [64,3; 71,7]	3,9 [2,4; 5,3]
a: Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Berechnung der Veränderungen nach 1 Jahr und nach 2 Jahren einbezogen wurden, beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit einem FEV ₁ %-Baselinewert und auf Patientinnen und Patienten mit einem Wert im entsprechenden Jahr der Nachuntersuchung.			
b: Baseline ist definiert als der Durchschnitt aller FEV ₁ %-Messungen in den 12 Monaten vor dem Indexdatum und einschließlich dieses Datums.			
c: Der FEV ₁ %-Follow-up-Wert ist für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller FEV ₁ %-Messungen innerhalb jedes Nachbeobachtungsjahres (d. h. Durchschnitt innerhalb des ersten 12-Monats-Zeitraums und des zweiten 12-Monats-Zeitraums), ausgenommen Messungen innerhalb der 30 Tage unmittelbar nach dem Indexdatum.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)			

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren stieg der FEV₁%-Wert nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nach 1 Jahr im Mittel um 0,3 Prozentpunkte an (95%-KI: -4,5; 5,0). Zwei Jahre nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sank der FEV₁%-Wert im Mittel um -3,6 Prozentpunkte (95%-KI: -14,5; 7,3). In diese Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren sind nur wenige Patienten eingeflossen (im Jahr 1 waren es 13 Patientinnen und Patienten und im Jahr 2 nur 10 Patientinnen und Patienten). Die Ergebnisse sind daher nicht aussagekräftig.

Für Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren verbesserte sich der FEV₁%-Wert nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nach 1 Jahr im Mittel um 4,5 Prozentpunkte (95%-KI: 3,3; 5,6). Zwei Jahre nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der FEV₁%-Wert im Mittel um 3,9 Prozentpunkte an (95%-KI: 2,4; 5,3). Diese Ergebnisse in der Veränderung der Lungenfunktion für Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren sind konsistent zu den Verbesserungen der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024) Endpunkt Subgruppenfaktor	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)			
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81^a			
6-11 Jahre (N=11)	102 [87; 108]	103 [93; 118]	7,0 [-2,8; 16,8]
12-17 Jahre (N=11)	88 [72; 97]	107 [85; 109]	12,3 [2,5; k.A.]
≥18 Jahre (N=59)	60 [36; 86]	72 [50; 100]	11,6 [8,8; 14,4]
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177			
6-11 Jahre (N=36)	90 [75; 101]	101 [92; 114]	15,7 [10,4; 21,1]
12-17 Jahre (N=29)	77 [49; 100]	94 [67; 105]	12,1 [7,1; 17,2]

Studie Burgel et al. (2024) Endpunkt Subgruppenfaktor	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
≥18 Jahre (N=112)	56 [41; 76]	71 [52; 90]	12,8 [10,7; 4,8]
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183			
6-11 Jahre (N=45)	82 [73; 98]	88 [78; 105]	4,26 [0,96; 7,54]
12-17 Jahre (N=44)	74 [53; 93]	75 [63; 95]	2,20 [0,15; 4,24]
≥18 Jahre (N=94)	48 [32; 63]	51 [32; 64]	0,12 [-1,17; 1,41]
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle S7, Tabelle S8 und Tabelle S9 Burgel et al. (2024) (33)			

Für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) wurde eine Subgruppenanalyse nach Alter durchgeführt.

Für die Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation stieg unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der FEV₁%-Wert im Mittel um 7,0 Prozentpunkte (95%-KI: -2,8; 16,8) für Personen von 6-11 Jahren, um 12,3 Prozentpunkte (95%-KI: 2,5; k.A.) für Personen von 12-17 Jahren und um 11,6 Prozentpunkte (95%-KI: 8,8; 14,4) für Personen ab 18 Jahren.

Für die Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation stieg unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der FEV₁%-Wert im Mittel um 15,7 Prozentpunkte (95%-KI: 10,4; 21,1) für Personen von 6-11 Jahren, um 12,1 Prozentpunkte (95%-KI: 7,1; 17,2) für Personen von 12-17 Jahren und um 12,8 Prozentpunkte (95%-KI: 10,7; 4,8) für Personen ab 18 Jahren.

Für die Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation stieg unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der FEV₁%-Wert im Mittel um 4,26 Prozentpunkte (95%-KI: 0,96; 7,54) für Personen von 6-11 Jahren, um 2,20 Prozentpunkte

(95%-KI: 0,15; 4,24) für Personen von 12-17 Jahren und um 0,12 Prozentpunkte (95%-KI: -1,17; 1,41) für Personen ab 18 Jahren.

Abbildung 4-41 verdeutlicht den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV₁%) getrennt nach Altersklasse.

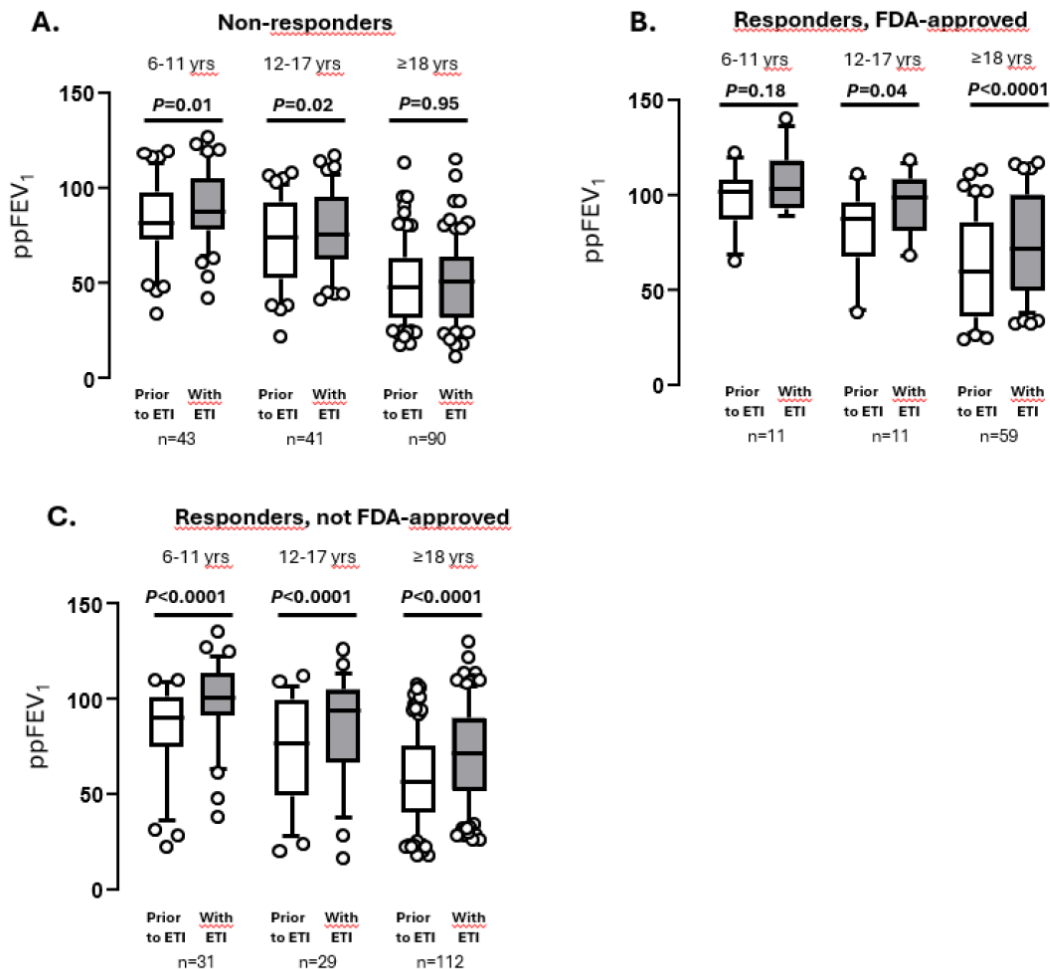


Abbildung 4-41: Vergleich der Lungenfunktion (FEV₁%) vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX getrennt nach Alter (Studie Burgel et al. (2024))

Dargestellt ist jeweils der Median, IQR und 10-90. Perzentil mit Ausreißer.

Quelle: Figure S2 Burgel et al. (2024) (33)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.11.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024) Endpunkt Subgruppenfaktor	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung des Körpergewichts (Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre) bzw. des Körpergewichts z-Scores (Patientinnen und Patienten 6-11 Jahre und 12-17 Jahre)			
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81^a			
6-11 Jahre (N=11)	0,76 [-0,67; 3,1]	0,68 [-0,41; 3,9]	0,22 [-0,08; 0,53]
12-17 Jahre (N=11)	0,54 [-0,76; 1,11]	0,82 [-0,60; 1,37]	0,29 [0,15; 0,44]
≥18 Jahre (N=59)	65 [55; 71]	65 [56; 73]	1,8 [1,2; 2,4]
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177			
6-11 Jahre (N=36)	0,66 [-0,54; 1,76]	1,15 [-0,18; 2,60]	1,15 [0,17; 1,28]
12-17 Jahre (N=29)	-0,49 [-1,41; 0,50]	-0,10 [-1,17; 0,84]	0,10 [-0,56; 0,75]
≥18 Jahre (N=112)	61 [53; 73]	63 [55; 73]	1,8 [1,0; 1,7]
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183			
6-11 Jahre (N=45)	0,18 [-0,68; 1,14]	0,31 [-0,54; 1,65]	0,61 [0,10; 1,12]
12-17 Jahre (N=44)	-0,58 [-1,08; 0,57]	0,13 [0,03; 0,27]	0,13 [0,08; 0,19]

Studie Burgel et al. (2024) Endpunkt Subgruppenfaktor	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
≥18 Jahre (N=94)	54 [47; 60]	54 [48; 61]	0,4 [0,02; 0,7]
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle S7, Tabelle S8 und Tabelle S9 Burgel et al. (2024) (33)			

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts wurde eine Subgruppenanalyse nach Alter durchgeführt. Dazu wurde für Patientinnen und Patienten von 6-11 Jahren und von 12-17 Jahren der Körpergewichts z-Score betrachtet, für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren wurde das Körpergewicht betrachtet.

Für die Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation stieg unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Körpergewichts z-Score im Mittel um 0,22 (95%-KI: -0,08; 0,53) für Personen von 6-11 Jahren und um 0,29 (95%-KI: 0,15; 0,44) für Personen von 12-17 Jahren. Für Personen ab 18 Jahren stieg das Körpergewicht im Mittel um 1,8 kg (95%-KI: 1,2; 2,4) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Für die Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation stieg unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Körpergewichts z-Score im Mittel um 1,15 (95%-KI: 0,17; 1,28) für Personen von 6-11 Jahren und um 0,10 (95%-KI: -0,56; 0,75) für Personen von 12-17 Jahren. Für Personen ab 18 Jahren stieg das Körpergewicht im Mittel um 1,8 kg (95%-KI: 1,0; 1,7) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Für die Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation stieg unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Körpergewichts z-Score im Mittel um 0,61 (95%-KI: 0,10; 1,12) für Personen von 6-11 Jahren und um 0,13 (95%-KI: 0,08; 0,19) für Personen von 12-17 Jahren. Für Personen ab 18 Jahren stieg das Körpergewicht im Mittel um 0,4 kg (95%-KI: 0,02; 0,7) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und blieb damit für alle Altersgruppen stabil.

Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016)

Studie VX22-CFD-016 Endpunkt Subgruppenfaktor	Baseline		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline	
	N	MW±SD	N	MW±SD [95%-KI]
BMI				
Alter				
6-11 Jahre	55	18,6±3,9	55	0,4 [0,1; 0,8]
≥12 Jahre	243	24,3±6,0	243	0,7 [0,4; 1,0]
Die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Gesamtauswertung (N=298) ist geringer als in dieser Subgruppenanalyse, da in der Subgruppenanalyse nur Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden mit mindestens einer ärztlichen Untersuchung innerhalb der letzten 6-12 Monate vor Initiierung der Therapie. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Slide 53 aus dem KRM der Studie VX22-CFD-016 (41)				

Für den Endpunkt Veränderung des BMI wurde auch in der Studie VX22-CFD-016 eine Subgruppenanalyse nach Alter durchgeführt. Sowohl Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren als auch Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigten mit 0,4 (95%-KI: 0,1; 0,8) bzw. 0,7 (95%-KI: 0,4; 1,0) kg/m² eine mit der Gesamtpopulation vergleichbare Verbesserung des BMI unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (41).

4.3.2.3.3.11.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024))

Studie Burgel et al. (2024) Endpunkt Subgruppenfaktor	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration (mmol/L)			
Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation, N=81^a			
6-11 Jahre (N=11)	73 [59; 90]	21 [13; 43]	-45,3 [-30,8; -60,0]
12-17 Jahre (N=11)	97 [79; 109]	36 [33; 52]	-55,1 [-33,8; -76,4]
≥18 Jahre (N=59)	79 [60; 100]	28 [20; 46]	-42,7 [-36,5; -48,8]
Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=177			
6-11 Jahre (N=36)	96 [80; 107]	84 [37; 96]	-19,3 [-11,3; -27,3]
12-17 Jahre (N=29)	96 [88; 106]	85 [52; 94]	-22,8 [-12,9; -32,7]
≥18 Jahre (N=112)	97 [79; 106]	78 [50; 95]	-20,2 [-16,3; -24,2]
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183			
6-11 Jahre (N=45)	104 [96; 109]	100 [95; 106]	-3,8 [-7,3; -0,3]
12-17 Jahre (N=44)	106 [96; 111]	103 [91; 109]	-2,6 [-6,9; 1,8]
≥18 Jahre (N=94)	101 [93; 109]	104 [95; 107]	-0,2 [-3,7; 3,2]

Studie Burgel et al. (2024) Endpunkt Subgruppenfaktor	Vor der Initiierung mit IVA/TEZ/ELX	Während IVA/TEZ/ELX	Mittlere Änderung
	Median [IQR]	Median [IQR]	MW [95%-KI]
a: Es gab 83 Patientinnen und Patienten mit CF und mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Response (non-Responder) mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation wurden hier nicht dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle S7, Tabelle S8 und Tabelle S9 Burgel et al. (2024) (33)			

Für den Endpunkt Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration wurde eine Subgruppenanalyse nach Alter durchgeführt.

Für die Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation sank unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Schweißchlorid-Konzentration im Mittel um 45,3 mmol/L (95%-KI: -30,8; -60,0) für Personen von 6-11 Jahren, um 55,1 mmol/L (95%-KI: -33,8; -76,4) für Personen von 12-17 Jahren und um 42,7 mmol/L (95%-KI: -36,5; -48,8) für Personen ab 18 Jahren.

Für die Gruppe der Responder ohne FDA-zugelassene Mutation sank unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Schweißchlorid-Konzentration im Mittel um 19,3 mmol/L (95%-KI: -11,3; -27,3) für Personen von 6-11 Jahren, um 22,8 mmol/L (95%-KI: -12,9; -32,7) für Personen von 12-17 Jahren und um 20,2 mmol/L (95%-KI: -16,3; -24,2) für Personen ab 18 Jahren.

Für die Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation sank unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Schweißchlorid-Konzentration im Mittel um 3,8 mmol/L (95%-KI: -7,3; -0,3) für Personen von 6-11 Jahren, um 2,6 mmol/L (95%-KI: -6,9; -1,8) für Personen von 12-17 Jahren und um 0,2 mmol/L (95%-KI: -3,7; 3,2) für Personen ab 18 Jahren.

Abbildung 4-42 verdeutlicht den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Schweißchlorid-Konzentration getrennt nach Altersklasse.

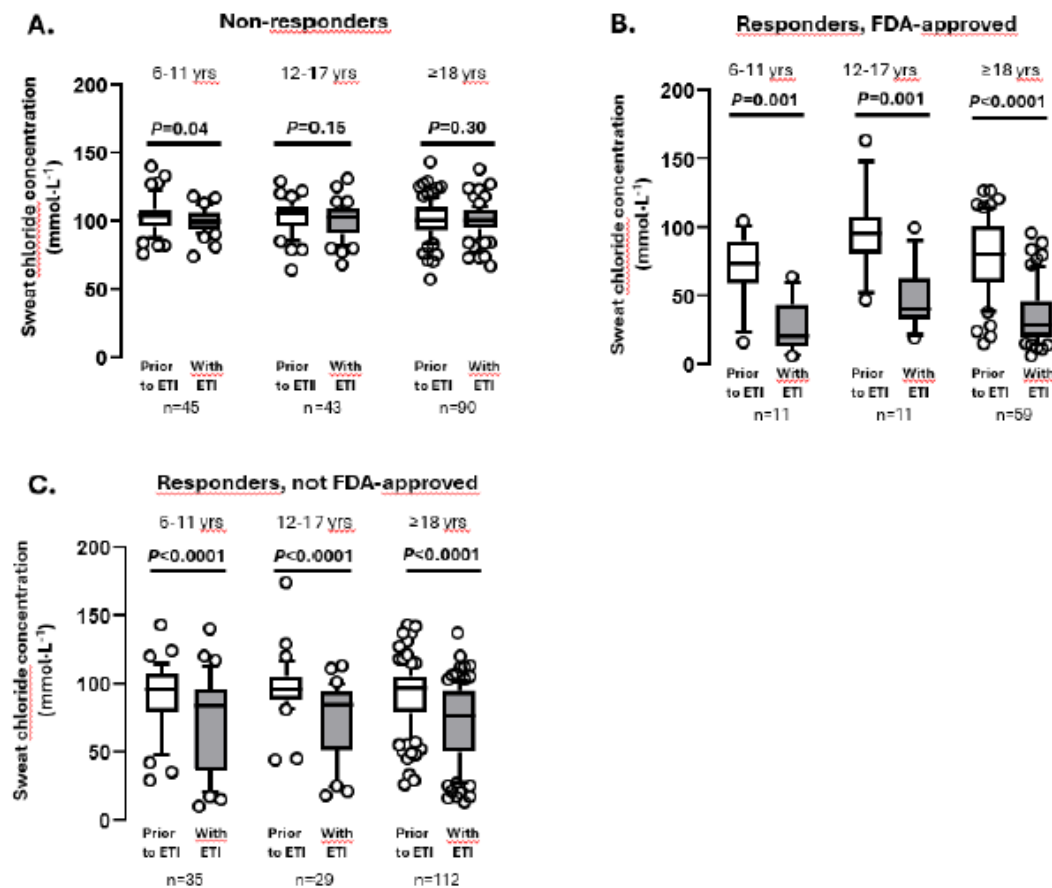


Abbildung 4-42: Vergleich der Schweißchlorid-Konzentration vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX getrennt nach Alter (Studie Burgel et al. (2024))

Dargestellt ist jeweils der Median, IQR und 10-90. Perzentil mit Ausreißer.

Quelle: Figure S1 Burgel et al. (2024) (33)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.11.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-145: Subgruppenergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Studie HEOR-23-445-014 Endpunkt	Subgruppenfaktor	6-11 Jahre (N=16)	≥ 12 Jahre (N=155)
Innerhalb von 12 Monaten vor IVA/TEZ/ELX-Initiierung			
Jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen ^a inkl. 95%-KI		0,31 [0,10; 0,73]	1,05 [0,90; 1,23]
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, n (%)		<5	_c
Kumulative Tage mit i. v. Antibiotika (zu Hause und im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, pro Patientenjahr ^b			
MW±SD		_d	_c
Median [Min; Max]		_d	_c
Tage mit i. v. Antibiotika pro Behandlungsepisode (im Krankenhaus) ^e für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode			
MW±SD		_d	_c
Median [Min; Max]		_d	_c
Nach IVA/TEZ/ELX-Initiierung			
Expositionszeit (Monate), MW±SD		18,3±4,4	24,9±7,2
Jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen ^a inkl. 95%-KI		0,20 [0,07; 0,48]	0,34 [0,28; 0,41]
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, n (%)		<5	_c
Kumulative Tage mit i. v. Antibiotika (zu Hause und im Krankenhaus) für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode, pro Patientenjahr ^b			
MW±SD		_d	_c
Median [Min; Max]		_d	_c

Studie HEOR-23-445-014 Endpunkt	Subgruppenfaktor	6-11 Jahre (N=16)	≥ 12 Jahre (N=155)
Tage mit i. v. Antibiotika pro Behandlungsepisode (im Krankenhaus) ^e für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode MW $\pm$ SD Median [Min; Max]		_^d _^d	_^c _^c
a: Annäherung durch i. v. Antibiotika behandlungspflichtige Episoden b: Kumulative Dauer der Tage mit i. v. Antibiotika (zu Hause oder im Krankenhaus). c: Patientenzahlen <5 wurden maskiert und entsprechend mit <5 angegeben, um die Vertraulichkeit der Patientendaten zu schützen. Um eine Rückberechnung der Werte zu vermeiden, wurde eine sekundäre Maskierung vorgenommen. d: Zusammenfassende Statistiken werden nicht gezeigt, um die Vertraulichkeit der Patientendaten bei n<5 zu gewährleisten und den statistischen Veröffentlichungsrichtlinien zu entsprechen. e: Anzahl der Krankenhaustage pro Behandlung mit i. v. Antibiotika. Angabegeben wurde jeweils das exakte 95%-Poisson-KI Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (34)			

Innerhalb von 12 Monaten vor der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen 0,31 (95%-KI: 0,10; 0,73) für Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren. Die mittlere Expositionszeit mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug 18,3 Monate. Nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen 0,20 (95%-KI: 0,07; 0,48). Insgesamt zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) somit eine Reduktion der annualisierten Rate an pulmonalen Exazerbationen um 35%.

Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode an pulmonalen Exazerbationen kann aufgrund der geringen Werte nicht angegeben werden, um die Vertraulichkeit der Patientendaten zu schützen. Auch weitere Statistiken können daher nicht gezeigt werden. Dies gilt ebenso für die Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren.

Innerhalb von 12 Monaten vor der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen 1,05 (95%-KI: 0,90; 1,23) für Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren. Die mittlere Expositionszeit mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug 24,9 Monate. Nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) betrug die jährliche Rate an pulmonalen Exazerbationen 0,34 (95%-KI: 0,28; 0,41). Insgesamt zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) somit eine Reduktion der annualisierten Rate an pulmonalen Exazerbationen um

68%. Diese Ergebnisse für pulmonale Exazerbationen für Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren sind konsistent zu den Verbesserungen der jährlichen Raten in der Gesamtpopulation.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-146: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
VX21-445-125	ClinicalTrials.gov: NCT05331183 (145) EU-CTR: 2021-005914-33 (146) ICTRP: NCT05331183 (147, 148)	-	(150)
VX22-CFD-016	-	-	(149)
VX20-CFD-007	-	-	(31)
HEOR-23-445-014	-	-	(34)
Burgel et al. (2024)	-	(33)	-
Cromwell et al. (2024)	-	(32)	-

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Studienqualität

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse einer RCT von hoher Qualität (VX21-445-124) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie weist insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Diese Studie ermöglicht für Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation (2789+5G>A, L206W, S945L, G85E, 3272-26A>G, V232D, R347P, 3849+10kbC>T, T338I, R1066H, L1077P, P5L, R347H, D1152H, M1101K, R117C, A455E), exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und der zVT (BSC).

Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung der Evidenz für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit denselben Mutationen sowie auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studie VX21-445-124 abgedeckt werden konnten.

Ergänzt werden die Nachweise der Studie VX21-445-124 durch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX21-445-125, den Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014 sowie den Publikationen Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024). Diese Studien sind aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch werden die Studien ergänzend als unterstützende Evidenz dargestellt, da sie wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im längerfristigen Verlauf und im Behandlungsalltag liefern und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Zudem wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit insgesamt 100 weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen beider AWG im Vergleich zur RCT betrachtet. Damit liefern sie die bestmögliche Evidenz zu Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die nicht im Rahmen der RCT VX21-445-124 untersucht werden konnten. Die Studie VX20-CFD-007 wird dabei nur partiell betrachtet, da sie Daten aus demselben Zeitraum des CFFPR wie die Studie VX22-CFD-016 verwendet.

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

Tabelle 4-147 bietet einen Überblick der für die Nutzenbewertung bzw. den Evidenztransfer herangezogenen Studien.

Tabelle 4-147: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung bzw. den Evidenztransfer herangezogenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studien-dauer	Ableitung ZN
VX21-445-124	Doppelblinde, parallele RCT Zulassungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX, BSC	24 Wochen	Direkt ^a , Evidenztransfer ^{b, c}
VX21-445-125	Einarmige Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	Teil A 96 Wochen Teil B 96 Wochen	Unterstützend
VX22-CFD-016	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 72 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	24 Wochen	Unterstützend
VX20-CFD-007	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, mit 36 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	Mittlere Behandlungsdauer 16,84 Monate	Unterstützend ^d
HEOR-23-445-014	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (>10 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	Mittlere Behandlungsdauer 24,27 Monate	Unterstützend
Burgel et al. (2024)	Prospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (61 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	4 – 6 Wochen	Unterstützend

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studien- dauer	Ableitung ZN
Cromwell et al. (2024)	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 78 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen (beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	k. A.	Unterstützend
a: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen b: Patientinnen und Patienten von 2-5 Jahren mit allen Mutationen des Anwendungsgebiets c: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit Mutationen, die nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt werden d: Die Studie VX20-CFD-007 wird nur partiell betrachtet, da sie Daten aus demselben Zeitraum des US CFFPR wie die Studie VX22-CFD-016 verwendet Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Validität der herangezogenen Endpunkte

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

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) herangezogen werden, sind patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Das Instrument, das zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (4, 5).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren beruht auf der Zulassungsstudie VX21-445-124. Mit der RCT VX21-445-124 liegt eine Studie mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit (Evidenztransfer) der Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Mutationen, die nicht durch die Studie VX21-445-124 abgedeckt sind (479 Mutationen) beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Evidenztransfer) der Studie VX21-445-124. Die Evidenzstufe wird daher ebenfalls als hoch angesehen.

Als unterstützende Evidenz werden zudem die Verlängerungsstudie VX21-445-125 sowie die retrospektiven Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014, Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024) dargestellt. Diese Studien 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 Anwendungsgebiet A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis der RCT VX21-445-124. In dieser Studie sind Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren eingeschlossen, die mindestens eine von 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen. Des Weiteren erfolgt die Ableitung des

Zusatznutzens durch die Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit diesen Mutationen sowie auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studie VX21-445-124 abgedeckt werden konnten (siehe „Zusammenfassende Studienbeschreibung“). Die registerbasierten einarmigen Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014 und Cromwell et al. (2024) sowie das französische Compassionate Use-Programm (CUP) Burgel et al. (2024) beinhalten sowohl Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die ebenfalls in der Studie VX21-445-124 vorkommen, als auch solche (insgesamt 100 Mutationen beider AWG), die nicht durch die RCT abgedeckt werden konnten. Diese werden als bestmögliche Evidenz, wie die Verlängerungsstudie VX21-445-125, unterstützend herangezogen.

Vor dem Hintergrund der überwiegend weißen Studienpopulation, der Studiendurchführung in spezialisierten europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren sowie des mit dem Versorgungsalltag vergleichbaren Therapiemodus ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Zusammenführung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studien anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet. Eine kurze Ergebnisübersicht der Studie VX21-445-124 ist in Tabelle 4-148 dargestellt. Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-149, Tabelle 4-150, Tabelle 4-151 und Tabelle 4-152 dargestellt.

Tabelle 4-148: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX21-445-124

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	ΔLS MW: 9,24 [7,22; 11,26]; p<0,0001 Hedges' g: 1,11 [0,85; 1,37]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands			
Absolute Veränderung des BMI	ΔLS MW: 0,47 [0,24; 0,69]; p<0,0001 Hedges' g: 0,50 [0,25; 0,74]; p<0,0001	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des BMI z-Score	ΔLS MW: 0,08 [-0,06; 0,22]; p=0,2451 Hedges' g: 0,29 [-0,21; 0,78]; p=0,2481	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewichts	ΔLS MW: 1,28 [0,65; 1,92]; p<0,0001 Hedges' g: 0,48 [0,24; 0,73]; p=0,0001	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Score	ΔLS MW: 0,06 [-0,06; 0,18]; p=0,3080 Hedges' g: 0,25 [-0,24; 0,75]; p=0,3104	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score	ΔLS MW: -0,06 [-0,13; 0,01]; p=0,0998 Hedges' g: -0,41 [-0,91; 0,09]; p=0,1031	-	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	ΔLS MW: -28,27 [-32,08; -24,47]; p<0,0001 Hedges' g: -1,79 [-2,07; -1,51]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	-	RR: 0,34 [0,20; 0,58]; p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	RR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0016	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	RR: 0,13 [0,04; 0,45]; p=0,0013	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	-	HR: 0,29 [0,16; 0,53]; p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	-	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0013	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	-	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0012	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 19,49 [15,52; 23,46]; p<0,0001 Hedges' g: 1,17 [0,91; 1,43]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Atmungssystem des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 5,83 [-5,19; 16,85]; p=0,2899 Hedges' g: 0,39 [-0,34; 1,13]; p=0,2862	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	ΔLS MW: 4,94 [-1,55; 11,42]; p=0,1352 Hedges' g: 0,19 [-0,06; 0,45]; p=0,1362	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: 12,30 [-5,18; 29,78]; p=0,1621 Hedges' g: 0,52 [-0,22; 1,26]; p=0,1615	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 2,73 [-0,64; 6,09]; p=0,1118 Hedges' g: 0,19 [-0,05; 0,43]; p=0,1127	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS MW: -0,63 [-9,48; 8,21]; p=0,8852 Hedges' g: -0,05 [-0,78; 0,68]; p=0,8836	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS MW: 12,70 [8,92; 16,47]; p<0,0001 Hedges' g: 0,80 [0,56; 1,05]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 8,14 [-1,17; 17,45]; p=0,0845 Hedges' g: 0,65 [-0,10; 1,39]; p=0,0859	-	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 13,82 [9,76; 17,87]; p<0,0001 Hedges' g: 0,86 [0,60; 1,13]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Vitalität des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: -0,55 [-9,44; 8,34]; p=0,9008 Hedges' g: -0,05 [-0,77; 0,68]; p=0,8993	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 3,54 [0,85; 6,24]; p=0,0102 Hedges' g: 0,31 [0,07; 0,55]; p=0,0106	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 1,97 [-6,13; 10,06]; p=0,6250 Hedges' g: 0,18 [-0,55; 0,91]; p=0,6211	-	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 8,31 [5,34; 11,28]; p<0,0001 Hedges' g: 0,67 [0,42; 0,91]; p<0,0001	-	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 6,39 [2,98; 9,80]; p=0,0003 Hedges' g: 0,48 [0,22; 0,74]; p=0,0003	-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 4,84 [1,28; 8,39]; p=0,0078 Hedges' g: 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0082	-	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 5,40 [-6,73; 17,52]; p=0,3717 Hedges' g: 0,33 [-0,40; 1,06]; p=0,3679	-	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 3,73 [0,40; 7,06]; p=0,0283 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]; p=0,0290	-	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 1,45 [-10,13; 13,02]; p=0,8012 Hedges' g: 0,09 [-0,64; 0,82]; p=0,7986	-	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 4,86 [1,21; 8,51]; p=0,0093 Hedges' g: 0,32 [0,08; 0,56]; p=0,0097	-	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 13,01 [1,58; 24,44]; p=0,0269 Hedges' g: 0,84 [0,09; 1,59]; p=0,0295	-	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheits- einschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 15,01 [10,89; 19,13]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,66; 1,19]; p<0,0001	-	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Subjektive Gesundheits- einschätzung des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 7,06 [-4,02; 18,13]; p=0,2042 Hedges' g: 0,47 [-0,27; 1,21]; p=0,2031	-	Zusatznutzen nicht belegt
Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version]	Δ LS MW: 1,83 [-8,95; 12,60]; p=0,7325 Hedges' g: 0,13 [-0,60; 0,85]; p=0,7289	-	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	-	RR: NA (0,49% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	-	RR: 1,02 [0,95; 1,09]; p=0,6358	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	-	RR: 2,32 [0,68; 7,90]; p=0,1774	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	-	RR: 3,48 [0,81; 15,03]; p=0,0944	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	-	RR: NA (2,44% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ^a			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Grippe	-	RR: 4,48 [1,06; 18,93]; p=0,0415	Zusatznutzen nicht belegt ^b
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	RR: 0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0411	Zusatznutzen nicht belegt ^b

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	Δ LS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	RR: 11,94 [3,86; 36,98]; p<0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
PT: Ausschlag	-	RR: 22,39 [3,13; 160,13]; p=0,0020	- ^c
SOC: Augenerkrankungen	-	RR: 5,22 [1,25; 21,85]; p=0,0235	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT			
Keine Ereignisse, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) nach SOC und PT			
Keine Ereignisse, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten			

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

Endpunkt	Effekt (Studie VX21-445-124)		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX
	ΔLS MW [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert bzw. HR [95%-KI]; p-Wert	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE			
Erhöhte Transaminasewerte	-	RR: NA (3,90% vs. 0%)	Zusatznutzen nicht belegt
Hautausschlag	-	RR: 9,12 [2,92; 28,45]; p=0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	-	RR: 0,42 [0,28; 0,63]; p<0,0001	- ^d
a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier ausschließlich SOC und PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant war. b: Das Ereignis wurde als nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkung eingestuft. Da der Effekt nicht mehr als geringfügig ist, wird kein geringerer Nutzen bzw. Zusatznutzen abgeleitet. c: Da der PT Ausschlag im Rahmen des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse "Hautausschlag" gesondert dargestellt und bewertet wird, erfolgt hier keine erneute Bewertung. d: Da das UE Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose im Rahmen der Morbidität gesondert dargestellt und bewertet wird, erfolgt hier keine erneute Bewertung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Morbidität

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Das mittels Spirometrie erhobene FEV₁ liefert wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung von FEV₁% über 24 Wochen anhand der MMRM-Analyse betrug in der Studie VX21-445-124 9,24 Prozentpunkte ([95%-KI: 7,22; 11,26]; p<0,0001). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g: 1,11 ([95%-KI: 0,85; 1,37]; p<0,0001)). In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt über insgesamt 72 Wochen an (8,9 Prozentpunkte [95%-KI: 7,4; 10,3]). Demnach kann mit dieser Messmethode unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine relevante Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden. Der Unterschied der mittleren Veränderung von 9,24 Prozentpunkten im absoluten FEV₁% über die hier beobachtete Behandlungsdauer stellt für die Patientinnen und Patienten ein sehr positives Ergebnis dar. Dies ist eine unmittelbar erlebte Verbesserung der Atemnot und stellt auch eine wesentliche Weiche für eine verbesserte Prognose. Besonders Patientinnen und Patienten mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation und einer noch guten Lungenfunktion (wie die Patientinnen und Patienten in dieser Studie) erfahren unbehandelt einen stetigen Lungenfunktionsverlust (6). Aufgrund der prädiktiven Wertigkeit von FEV₁ für die Mortalität ist das Ergebnis in der vorliegenden Studie gleichzeitig ein Indiz für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Somit ist eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion auf hochnormale Werte für so lange wie möglich von großer prognostischer Bedeutung.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%)** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

Der BMI, das Körpergewicht und die Körpergröße stellen bei Patientinnen und Patienten mit CF wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Das Körpergewicht bzw. der BMI wurden vom G-BA über diverse Altersgruppen hinweg in der vorliegenden Indikation bereits in früheren Bewertungen als patientenrelevant erachtet (4, 7-9). Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme gehören zu den typischen Anzeichen der CF, daher sollte das Ziel eine Stabilisierung oder Verbesserung sein.

In der Studie VX21-445-124 ergab sich anhand der MMRM-Analyse eine Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI zu Woche 24 um 0,47 kg/m², die statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ([95%-KI: 0,24; 0,69]; p<0,0001) und zudem klinisch relevant ist (Hedges' g: 0,50 ([95%-KI: 0,25; 0,74]; p<0,0001)). Auch in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt

dieser Effekt an (Zunahme von 1,27 kg/m² ([95%-KI: 0,90; 1,64])). Unter der Alters- und Geschlechtsstandardisierung ist eine Stabilisierung im z-Score des BMI zu beobachten: Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24 betrug anhand der MMRM-Analyse 0,08 ([95%-KI: [-0,06; 0,22]; p=0,2451).

Auch die absolute Veränderung des Körpergewichts zeigt einen positiven Effekt: So ergab sich bei der Differenz der mittleren absoluten Änderung des Körpergewichts zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von 1,28 kg ([95%-KI: 0,65; 1,92]; p<0,0001) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Der Effekt ist zudem klinisch relevant (Hedges' g: 0,48 ([95%-KI: 0,24; 0,73]; p=0,0001)). In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt an (Zunahme von 4,0 kg [95%-KI: 3,0; 5,1]). Der z-Score des Körpergewichts zeigt eine Stabilisierung: So ergab sich bei der Differenz der mittleren absoluten Änderung des Körpergewicht z-Score zu Woche 24 anhand der MMRM-Analyse eine nicht statistisch signifikante Zunahme von 0,06 ([95%-KI: -0,06; 0,18]; p=0,3080) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Die Daten zur alters- und geschlechtsstandardisierten Veränderung der Körpergröße deuten darauf hin, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Stabilisierung des Wachstums vorlag. Die mittlere absolute Veränderung des Körpergröße z-Score zu Woche 24 betrug -0,06 ([95%-KI: -0,13; 0,01]; p=0,0998). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt zeigen die Studiendaten eine Verbesserung (BMI, Körpergewicht) bzw. Stabilisierung (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) der Wachstumsparameter unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo.

Für den **Morbiditätsendpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand** liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Anhand der Schweißchlorid-Konzentration kann die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins direkt beurteilt werden; sie stellt eine direkte Messung der Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren bei der Behandlung der Krankheitsursache dar. Die Schweißchlorid-Konzentration ist ein anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (10) und auf Populationsebene zudem mit der Mortalität von CF-Patientinnen und -Patienten assoziiert ist (11). Die EMA hat im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für den CFTR-Modulator Ivacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten die Relevanz des Biomarkers Schweißchlorid-Konzentration bestätigt und ihn zur Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen (12-14). In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von

CFTR-Modulatoren gesehen (12-14). Diese Einschätzung gilt auch für die vorliegende, signifikante Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und unterstützt die Relevanz dieses Endpunkts. Auch der G-BA hat die Schweißchlorid-Konzentration bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, da diese die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt (4, 5) und somit ursächlich für die beobachteten klinischen Verbesserungen ist.

Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Parameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) kausal ansetzt. Die starke Assoziation zwischen höherer CFTR-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen CFTR-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (15).

Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration betrug in der Studie VX21-445-124 -28,27 mmol/L ([95%-KI: -32,08; -24,47]; $p < 0,0001$). Der Effekt ist statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und zudem klinisch relevant (Hedges' g : -1,79 ([95%-KI: -2,07; -1,51]; $p < 0,0001$)). In der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt über insgesamt 72 Wochen an (-30,3 mmol/L [95%-KI: -33,3; -27,3]). Der durchschnittliche Messwert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag zu Baseline bei 79,51 mmol/L und reduzierte sich zu Woche 24 auf 50,43 mmol/L. Damit liegt der Wert deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L (16) und zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei diesen Patientinnen und Patienten eine deutliche pharmakodynamische Wirkung am CFTR-Kanalprotein hat, was für eine multisystemische Erhöhung der CFTR-Aktivität durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) spricht. Das Erreichen einer Schweißchlorid-Konzentration von < 60 mmol/L stellt bei Patientinnen und Patienten mit CF eine bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression dar, da die klinischen Effekte (z. B. die Lungenfunktion sowie die Rate der pulmonalen Exazerbationen) verbessert werden (17). Außerdem ist ein Schweißchlorid-Wert von < 60 mmol/L mit einer verringerten Mortalität assoziiert (11).

Die deutliche, signifikante, klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätsendpunkts Schweißchlorid-Konzentration** unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird als nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen **erheblichen Zusatznutzen**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Pulmonale Exazerbationen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (18-22). Bereits in einem möglichst frühen Stadium der

Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen (8, 23-25). Lebensverkürzende Komplikationen wie z. B. pulmonale Exazerbationen können so verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden (26-28).

Analysiert wurde im hier vorliegenden Modul 4 A die Zahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „pulmonale Exazerbationen, die mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in jeder der drei Kategorien.

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation über 24 Wochen (d. h. unabhängig vom Schweregrad der Exazerbation) ergab sich eine sehr ausgeprägte Reduktion unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo. Das relative Risiko betrug 0,34 und ist statistisch signifikant ([95%-KI: 0,20; 0,58]; $p < 0,0001$). Dieser Effekt konnte auch bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation beobachtet werden. Hier betrug das relative Risiko 0,14 und ist ebenfalls statistisch signifikant ([95%-KI: 0,04; 0,47]; $p = 0,0016$). Auch bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation zeigte sich eine sehr deutliche Reduktion im Vergleich zu Placebo. Das statistisch signifikante relative Risiko betrug hier 0,13 ([95%-KI: 0,04; 0,45]; $p = 0,0013$).

Ein ähnlich drastischer Effekt zeigte sich durchweg bei den jeweiligen Zeiten bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads), ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie bis zur ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation. Die jeweiligen statistisch signifikanten Hazard Ratios betrugen 0,29 ([95%-KI: 0,16; 0,53]; $p < 0,0001$) für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, 0,12 ([95%-KI: 0,03; 0,44]; $p = 0,0013$) für die Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie 0,12 ([95%-KI: 0,03; 0,44]; $p = 0,0012$) für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonalen Exazerbation. Die Verlängerungsstudie zeigt in der kumulierten Betrachtung der beiden Behandlungsarme, dass die pulmonalen Exazerbationen weiterhin selten auftraten.

Insgesamt liegt für den Endpunkt **pulmonale Exazerbationen** (Senkung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen und Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation) für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen der Symptomatik des CFQ-R zählen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie Gastrointestinale Symptome. Der CFQ-R wies in der Studie VX21-445-124 sehr hohe Rücklaufquoten von durchweg über 90% auf.

Bei den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version], Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version], Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version]) ergaben sich in der Studie VX21-445-124 überwiegend positive Änderungen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor):

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 19,49 ([95%-KI: 15,52; 23,46]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 1,17 ([95%-KI: 0,91; 1,43]; $p < 0,0001$)). Auch in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 hielt dieser Effekt über insgesamt 72 Wochen an (17,6 Punkte [95%-KI: 14,8; 20,5]). In der Eltern-Version über 24 Wochen konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 5,83 ([95%-KI: -5,19; 16,85]; $p = 0,2899$)).

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt eine numerische Verbesserung von 4,94 Punkten ([95%-KI: -1,55; 11,42]; $p < 0,1352$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Auch in der Eltern-Version konnte eine Verbesserung erzielt werden (Δ LS MW: 12,30 ([95%-KI: -5,18; 29,78]; $p = 0,1621$)). Die Unterschiede sind jedoch bei beiden Versionen nicht statistisch signifikant.

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt eine nicht statistisch signifikante Verbesserung von 2,73 Punkten ([95%-KI: -0,64; 6,09]; $p = 0,1118$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Für die Domäne in der Eltern-Version konnte ebenfalls keine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt werden (Δ LS MW: -0,63 ([95%-KI: -9,48; 8,21]; $p = 0,8852$)).

Zusammenfassend liegt für den Morbiditätsendpunkt **Symptomatik anhand des CFQ-R-Fragebogens** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Fazit zur Morbidität

Für Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Jahren zeigte sich in der Studie VX21-445-124 unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt eine erhebliche Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%) sowie eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Wachstumsparameter. Auch konnte ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Abfall der Schweißchlorid-Konzentration beobachtet werden. Auch das Risiko des Auftretens sowie das zeitbezogene Risiko von pulmonalen Exazerbationen war unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Zudem verbesserte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) die Symptomatik gemessen mittels des CFQ-R-Fragebogens für die Domäne Atmungssystem. Die Effekte hielten

auch in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 über insgesamt 72 Wochen an. Für die betrachtete Studie liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen von Subgruppenanalysen vor.

Im Vergleich zur zVT wird unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, nachhaltig verbessert. Für die Kategorie Morbidität liegt daher ein **erheblicher Zusatznutzen** vor, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁%), der absoluten Verbesserung (BMI, Körpergewicht) bzw. Stabilisierung (BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score) von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, dem drastisch verringerten Risiko pulmonaler Exazerbationen sowie der Verbesserung in der Domäne Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version] zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen der Lebensqualität des CFQ-R zählen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive Gesundheitseinschätzung sowie Schulaktivitäten. Die Domäne Rollenfunktion ist dabei nur in der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene verfügbar, die Domäne soziale Einschränkungen nur in der gepoolten Patienten-Version und die Domäne Schulaktivitäten ist nur in der Eltern-Version des Fragebogens enthalten. Insgesamt ist hervorzuheben, dass der CFQ-R in der Studie VX21-445-124 sehr hohe Rücklaufquoten von durchweg über 90% aufwies.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des CFQ-R liegen (in fünf Domänen) deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT vor: Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] über 24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 12,70 ([95%-KI: 8,92; 16,47]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,80 ([95%-KI: 0,56; 1,05]; $p < 0,0001$)). In der Eltern-Version konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 8,14 ([95%-KI: -1,17; 17,45]; $p = 0,0845$)).

Auch die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Vitalität in der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 13,82 ([95%-KI: 9,76; 17,87]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,86 ([95%-KI: 0,60; 1,13]; $p < 0,0001$)). In der Eltern-Version konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (Δ LS MW: -0,55 ([95%-KI: -9,44; 8,34]; $p = 0,9008$)).

In der Domäne Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren absoluten Veränderung (Δ LS MW: 3,54 ([95%-KI: 0,85; 6,24]; $p=0,0102$)) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die jedoch nicht klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,31 ([95%-KI: 0,07; 0,55]; $p=0,0106$)). In der Eltern-Version zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung, die nicht statistisch signifikant (Δ LS MW: 1,97 ([95%-KI: -6,13; 10,06]; $p=0,6250$)) ist.

In der Domäne Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version] des CFQ-R zeigt die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl eine statistisch signifikante Verbesserung von 8,31 Punkten ([95%-KI: 5,34; 11,28]; $p<0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,67 ([95%-KI: 0,42; 0,91]; $p<0,0001$)).

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über 24 Wochen zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung von 6,39 Punkten ([95%-KI: 2,98; 9,80]; $p=0,0003$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,48 ([95%-KI: 0,22; 0,74]; $p=0,0003$)).

Bei der Domäne Körperbild des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren absoluten Veränderung (Δ LS MW: 4,84 ([95%-KI: 1,28; 8,39]; $p=0,0078$)) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die jedoch nicht klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,32 ([95%-KI: 0,08; 0,56]; $p=0,0082$)). In der Eltern-Version zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung, die nicht statistisch signifikant (Δ LS MW: 5,40 ([95%-KI: -6,73; 17,52]; $p=0,3717$)) ist.

In der Domäne Essstörung des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version] zeigt die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl eine statistisch signifikante Verbesserung von 3,73 Punkten ([95%-KI: 0,40; 7,06]; $p=0,0283$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die allerdings nicht klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,27 ([95%-KI: 0,03; 0,51]; $p=0,0290$)). Für die Domäne in der Eltern-Version konnte ebenfalls eine Verbesserung gezeigt werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 1,45 ([95%-KI: -10,13; 13,02]; $p=0,8012$)).

Auch in der Domäne Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version] zeigt sich eine Verbesserung der mittleren absoluten Veränderung, die zwar statistisch signifikant (Δ LS MW: 4,86 ([95%-KI: 1,21; 8,51]; $p=0,0093$)), jedoch mit einem Hedges' g von 0,32 ([95%-KI: 0,08; 0,56]; $p=0,0097$) nicht klinisch relevant ist. Auch für die Domäne in der Eltern-Version konnte eine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt werden (Δ LS MW: 13,01 ([95%-KI: 1,58; 24,44]; $p=0,0269$)), die jedoch nicht klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,84 ([95%-KI: 0,09; 1,59]; $p=0,0295$)).

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene] über

24 Wochen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 15,01 Punkten ([95%-KI: 10,89; 19,13]; $p < 0,0001$) zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g : 0,92 ([95%-KI: 0,66; 1,19]; $p < 0,0001$)). In der Eltern-Version konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ist (Δ LS MW: 7,06 ([95%-KI: -4,02; 18,13]; $p = 0,2042$)).

Für die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R [Eltern-Version] zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (Δ LS MW: 1,83 ([95%-KI: -8,95; 12,60]; $p = 0,7325$)).

Zusammenfassend können in der Studie VX21-445-124 deutliche klinisch relevante Vorteile unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet werden. Für die betrachtete Studie liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen von Subgruppenanalysen vor. Insgesamt liegt für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised- Fragebogens** eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Diese rechtfertigt einen **erheblichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

In der Studie VX21-445-124 trat im Behandlungsarm von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) während der Behandlungsphase ein Todesfall auf, im Placebo-Arm traten keine Todesfälle auf. Die betreffende Patientin oder der betreffende Patient starb im Alter von 70 Jahren nach früherem Tabakkonsum aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge, das nicht mit der Behandlung mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand (29). In den weiteren 48 Wochen der Verlängerungsstudie VX21-445-125 trat kein weiterer Todesfall auf.

Es sei in diesem Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV_1 hinsichtlich der Mortalität hingewiesen. Aus den bezüglich der Lungenfunktion gezeigten Vorteilen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile für diese Patientinnen und Patienten zeigen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten von 2 bis 5 Jahren betonten Expertinnen und Experten die Vorteile der CFTR-Modulatortherapie bezüglich der Lebenszeitverlängerung (bezogen auf die Mutationskombination F508del/MF): „Wir haben inzwischen zumindest bei den Großen seit 2020 langjährige Erfahrung, dass sich die Lebensdauer dieser Patienten – und das ist etwas, was sich in einer klinischen Studie nur sehr schwer messen lässt, wenn wir von einer Lebensdauer von aktuell 50 Jahren ausgehen –

um mindestens eine, wenn nicht gar zwei bis drei Dekaden verlängern lässt. Das können Sie in einer klinischen Studie nicht testen, ist aber ein höchst patientenrelevanter Endpunkt“ (30).

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX21-445-124 lag unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gesamtraten der UE, SUE sowie schweren UE (Grad 3 oder 4) vor (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE: RR beträgt 1,02 ([95%-KI: 0,95; 1,09]; $p=0,6358$) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE: RR beträgt 2,32 ([95%-KI: 0,68; 7,90]; $p=0,1774$); Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE: RR beträgt 3,48 ([95%-KI: 0,81; 15,03]; $p=0,0944$). Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, beträgt im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm 2,44%. Die UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten, waren Diarrhoe, hepatische Zytolyse, Pneumonie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Adenokarzinom der Lunge und Ausschlag makulo-papulös. Im Placebo-Arm wies keine Patientin bzw. kein Patient ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Der Behandlungseffekt anhand des RR ist daher nicht berechenbar.

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT

In der gemäß Dossiervorlage geforderten Detailbetrachtung für alle unerwünschten Ereignisse (d. h. unabhängig vom Schweregrad) ergeben sich hinsichtlich einzelner SOC und PT nach MedDRA Unterschiede zwischen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Placebo, die statistisch signifikant sind, wobei Effekte zugunsten und zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auftreten.

In der Studie VX21-445-124 zeigen sich für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und die SOC Augenerkrankungen sowie für den PT Ausschlag und den PT Grippe statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

In keinen SOC oder PT traten SUE oder schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) auf, die die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weiteren spezifischen UE

Erhöhte Transaminasewerte traten unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 3,90% der Patientinnen und Patienten auf, im Placebo-Arm gab es keine solchen Ereignisse.

Für das UE von besonderem Interesse Hautausschlag zeigte sich entsprechend der Ergebnisse für den PT Ausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Es handelt sich dabei um die a priori geplante Analyse, stellt aber aufgrund der doppelten Erfassung kein isoliertes Ereignis dar. Der Großteil der Ereignisse war mild oder moderat (Grad 1/2). Schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse traten nur vereinzelt auf (fünf Patientinnen oder Patienten bzw. eine Patientin oder ein Patient im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm. Die Ereignisse traten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zeitnah nach Therapiebeginn auf (Median: 11 Tage), die Dauer der Ereignisse betrug im Median 9,5 Tage.

Für die infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dies bestätigt sehr deutlich den erheblichen Zusatznutzen, der sich auch bei der Betrachtung der pulmonalen Exazerbationen in der Kategorie Morbidität zeigt.

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergeben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher soll keiner der genannten Detaileffekte (zugunsten oder zuungunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) im Sinne eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens interpretiert werden. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens vor. Auch die Langzeitdaten bestätigen die generelle Verträglichkeit und Sicherheit über einen Zeitraum von 48 Wochen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale, die Ergebnisse der Verlängerungsstudie waren konsistent zum bisher bekannten Sicherheitsprofil. Somit erweist sich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Übereinstimmung mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil im Allgemeinen als sicher und gut verträglich.

Bestätigung der Studiendaten durch den Versorgungsalltag

Die Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-149, Tabelle 4-150, Tabelle 4-151 und Tabelle 4-152 dargestellt.

Tabelle 4-149: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016

Studie VX22-CFD-016	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline
Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	MW±SD [95%-KI]: 4,53±9,84 [3,50; 5,56]
Veränderung des BMI	MW±SD [95%-KI]: 0,65±2,11 [0,41; 0,89]
Veränderung des BMI z-Score	MW±SD [95%-KI]: -0,05±0,53 [-0,14; 0,04]
Veränderung des Körpergewichts	MW±SD [95%-KI]: 2,91±5,85 [2,24; 3,58]
Veränderung des Körpergewichts z-Score	MW±SD [95%-KI]: -0,04±0,48 [-0,12; 0,04]
Pulmonale Exazerbationen Follow-Up Phase im Verhältnis zur Prä-Initiierungsphase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,47 [0,38; 0,58]
Follow-Up Phase im Verhältnis zur prä-pandemischen Baseline Phase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,29 [0,23; 0,36]
Follow-Up Phase im Verhältnis zur pandemischen Baseline Phase	Verhältnis der Ereignisrate pro Jahr [95%-KI]: 0,65 [0,51; 0,83]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-150: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX20-CFD-007

Studie VX20-CFD-007	N	Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis % [95%-KI]	Mittlere Anzahl an Ereignissen pro Patientin und Patient [95%-KI]
Hospitalisierung			
Vor Behandlung Jahr 3	175	32,00 [25,02; 38,98]	0,57 [0,40; 0,73]
Vor Behandlung Jahr 2	173	31,79 [24,78; 38,80]	0,62 [0,42; 0,83]
Vor Behandlung Jahr 1	188	24,47 [18,27; 30,67]	0,46 [0,30; 0,63]
Jahr 1	194	13,92 [9,00; 18,83]	0,25 [0,18; 0,34]
Jahr 2	134	11,94 [6,38; 17,50]	0,26 [0,18; 0,38]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-151: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024)

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]	Rate Ratio adjustiert [95%-KI]
Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)				
Gesamtpopulation	546	3,39 [2,14; 4,64]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	231	4,57 [2,77; 6,38]	-	-
Veränderung des BMI (≥20 Jahre)				
Gesamtpopulation	310	0,22 [-0,03; 0,47]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	141	0,11 [-0,26; 0,48]	-	-
Veränderung des BMI-Perzentil (<20 Jahre)				
Gesamtpopulation	307	0,81 [-0,95; 2,57]	-	-
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	124	2,10 [-0,81; 5,01]	-	-

Studie Cromwell et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]	Rate Ratio adjustiert [95%-KI]
i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Gesamtpopulation	815	-	0,39 [0,29; 0,53]	0,55 [0,38; 0,79]
Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten	395	-	0,36 [0,21; 0,62]	0,43 [0,25; 0,72]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-152: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024)

Studie Burgel et al. (2024)	N	Mittlere Änderung MW [95%-KI]		
		Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	Veränderung des Körpergewichts	Veränderung der Schweißchlorid- Konzentration
Responder mit mindestens einer FDA- zugelassenen Mutation	81	11,1 [8,4; 13,7]	1,6 [1,2; 2,1]	-44,5 [-49,8; -39,1]
Responder ohne FDA- zugelassene Mutation	177	13,2 [11,4; 15,0]	1,4 [1,1; 1,6]	-20,5 [-23,8; -17,2]
Non-Responder ohne FDA- zugelassene Mutation	183	1,6 [0,5; 2,8]	0,5 [0,3; 0,7]	-1,8 [-3,9; 0,3]
N1303K- Population	60	15,1 [11,3; 18,9]	1,8 [1,4; 2,3]	-12,0 [-16,9; -7,1]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Ergebnisse der klinischen Studie können mit Daten des amerikanischen (VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024)), französischen (Burgel et al. (2024)) und britischen (HEOR-23-445-014) Versorgungsalltags bestätigt werden. Insgesamt untersuchten die Studien dabei Patientinnen und Patienten mit allen 17 in der RCT eingeschlossenen Mutationen sowie 100 weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen beider AWG. Dies stellt die bestmögliche Evidenz für diese 100 Mutationen dar.

Die Studie VX22-CFD-016 basiert auf retrospektiv ausgewerteten Daten des US-Registers CFFPR. Es wurden insgesamt Patientinnen und Patienten mit 72 Mutationen des gesamten Anwendungsgebiets (AWG A und B) betrachtet und damit 55 zusätzliche Mutationen im Vergleich zur RCT. Hier konnte insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁%) von 4,53 Prozentpunkten (95%-KI: 3,50; 5,56) beobachtet werden. Auch bezüglich der Wachstumsparameter konnte eine Verbesserung sowohl im BMI von 0,65 kg/m² (95%-KI: 0,41; 0,89) als auch in der Veränderung des Körpergewichts von 2,91 kg (95%-KI: 2,24; 3,58) gezeigt werden. Die jeweiligen z-Scores zeigten eine Stabilisierung: BMI z-Score: -0,05 (95%-KI: -0,14; 0,04); Körpergewicht z-Score: -0,04 (95%-KI: -0,12; 0,04). Auch pulmonale Exazerbationen konnten in Relation zu allen betrachteten Baseline-Phasen deutlich reduziert werden. Nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) reduzierte sich die annualisierte Ereignisrate an pulmonalen Exazerbationen um 53% im Verhältnis zur Prä-Initiierungsphase (0,47 [95%-KI: 0,38; 0,58]), 71% im Verhältnis zur prä-pandemischen Phase (0,29 [95%-KI: 0,23; 0,36]) sowie um 35% im Verhältnis zur pandemischen Baseline-Phase (0,65 [95%-KI: 0,51; 0,83]).

In die Studie VX20-CFD-007 wurden ebenfalls Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR eingeschlossen. Insgesamt wurden dabei 36 Mutationen (des vorliegenden AWG A) betrachtet, 5 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT und VX22-CFD-016. Gegenüber der Studie VX22-CFD-016 wurden auch zusätzliche Endpunkte untersucht. Der Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten und die mittlere Anzahl der Hospitalisierungen pro Patientin und Patient und Jahr gingen nach Beginn der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung zurück. Die Inzidenzrate betrug für die gesamte post-Behandlungsphase 0,26 pro Personenjahr, verglichen mit 0,46 im Jahr vor Behandlungsbeginn, was einer relativen Reduktion von 43,48% entspricht (31). Hauptgrund für die Hospitalisierungen waren pulmonale Exazerbationen.

Auch die Datenanalyse von Cromwell et al. (2024) untersuchte Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR (32). In der Analyse wurden 815 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 78 Mutationen beider AWG betrachtet, 13 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT, VX22-CFD-016 und VX20-CFD-007. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%; 3,39 Prozentpunkte [95%-KI: 2,14; 4,64]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥20 Jahren: 0,22 kg/m² [95%-KI: -0,03; 0,47]) sowie der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,55 [95%-KI: 0,38; 0,79]) erzielt werden. Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie mit CFTR-Modulatoren erreichten ebenfalls Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%; 4,57 Prozentpunkte [95%-KI: 2,77; 6,38]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥20 Jahren: 0,11 kg/m² [95%-KI: -0,26; 0,48]) sowie eine Reduktion der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,43 [95%-KI: 0,25; 0,72]).

Im Rahmen eines CUP (Burgel et al. (2024)) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden (33). In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten mit 61 Mutationen des gesamten AWG betrachtet, 27 weitere Mutationen (inklusive der häufigen Mutation N1303K) im Vergleich zur RCT, CFD-016, CFD-007 und Cromwell et al. (2024). Hier zeigte sich, dass mit 98% fast alle Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprachen, auch in vivo auf die Therapie mit der Triple-Kombination ansprachen. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%, 11,1 Prozentpunkte [95%-KI: 8,4; 13,7]), des Körpergewichts (mittlere Zunahme: 1,6 kg [95%-KI: 1,2; 2,1]) sowie der Schweißchlorid-Konzentration (mittlere Verringerung: -44,5 mmol/L [95%-KI: -49,8; -39,1]) erzielt werden. Darüber hinaus wurden 60 Patientinnen und Patienten mit der häufigen Mutation N1303K, die auch in den USA bisher noch nicht von der CFTR-Modulatortherapie profitieren können, untersucht. Auch hier zeigten sich deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%, 15,1 Prozentpunkte [95%-KI: 11,3; 18,9]), des Körpergewichts (mittlere Zunahme: 1,8 kg [95%-KI: 1,4; 2,3]) sowie der Schweißchlorid-Konzentration (mittlere Verringerung: -12 mmol/L [95%-KI: -16,9; -7,1]).

In der Studie HEOR-23-445-014 konnten weitere Daten des europäischen Versorgungsalltags gewonnen werden. In der retrospektiven Auswertung wurden Daten von Patientinnen und Patienten des UK CFR betrachtet. Auch hier konnten Verbesserungen nach zwei Jahren Behandlung im Vergleich zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV₁%, 3,3 Prozentpunkte [95%-KI: 1,8; 4,9]) und des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahren: 0,62 kg/m² [$\pm$ SD: 2,5]) erzielt werden. Darüber hinaus zeigte sich unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Reduktion der annualisierten Rate an pulmonalen Exazerbationen um 66,3% (34).

Insgesamt bestätigen somit die Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 und demonstrieren die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt 117 verschiedenen Mutationen, inklusive der häufigen Mutation N1303K. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden diese Daten ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten sowie anderen Genotypen

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen von CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen auf Patientinnen und Patienten von 2-5 Jahren mit denselben Mutationen und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf CF-Patientinnen und -Patienten mit anderen Nicht-Klasse-I-Mutationen in derselben (ab 6 Jahren) bzw. unterschiedlicher Altersgruppe (2-5 Jahre) diskutiert.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patientinnen und 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 (35) 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 (36).

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

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

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

Kriterium 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wirkt identisch bei Patientinnen und Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit denselben Mutationen

Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation von 2 bis 5 Jahren haben dieselben krankheitsverursachenden Genotypen im CFTR-Gen wie Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Das molekulare Target von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist das Proteinprodukt des CFTR-Allels, daher ist das Vorliegen mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation entscheidend (1).

Im Rahmen der Studie VX20-445-111 wurde in Teil A die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht und für Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation die adäquate, körperrgewichtsanangepasste Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren erreicht werden (152). Damit sind auch für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Patientenkollektiv der 2 bis 5-Jährigen im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren gezeigt werden konnten.

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

Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der CF ist gleich bei Patientinnen und Patienten mit denselben Mutationen

Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung. Der Defekt im CFTR-Gen ist bereits vor der Geburt vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit (153-155). Je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) wird der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt. Dabei sind die Symptome und die Geschwindigkeit des Progresses der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (156).

Da die (Klein-)Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets die gleichen krankheitsverursachenden Mutationen wie die älteren Populationen im Indikationsgebiet aufweisen, ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sind und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patientinnen und -Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter (27, 28). Schon Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen (28, 153). Die Erkrankung der Lunge ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Die bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit bestehenden pathophysiologischen Veränderungen der Atemwege setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich in der Jugend sowie im Erwachsenenalter (27, 28, 63, 65, 157-159). Obwohl die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig ist, lassen sich die strukturellen Veränderungen der bereits manifestierten Lungenerkrankung und eventuell bestehenden Beeinträchtigungen des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen mittels Lung Clearance Index (LCI)_{2,5} erfassen (27, 160). Auch eine Pankreasdysfunktion (56) und damit verbunden ein schlechter Ernährungsstatus (23, 58, 59) sowie eine Lebererkrankung sind bereits früh präsent. Dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie Fäkale Elastase 1 (FE-1), für diese Patientinnen und Patienten reduziert (161, 162), die Marker für Pankreas-Stress, wie Immunreaktives Trypsin (IRT) (163, 164) sind hingegen erhöht. Auch der Marker für eine Darmentzündung Fäkales Calprotectin (FC), welcher mit Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (165), liegt in diesem Alter schon erhöht vor (166).

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten. Dieser ist jedoch durch den progressiven Verlauf der Erkrankung bedingt. Die Krankheitsursache (Defekt im CFTR-Gen, der Störungen im Chloridionenkanal exokriner Drüsen verursacht), die Mechanismen der multiplen Organschädigungen sowie der Krankheitsverlauf an sich sind wiederum bei CF-Patientinnen und -Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, vergleichbar. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patientinnen und -

Patienten identische pathophysiologische Hintergründe (9, 50). Das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit ist damit erfüllt.

Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist bei CF-Patientinnen und -Patienten mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation von älteren auf jüngere Patientengruppen übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX21-445-124 für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden in Abschnitt 4.3.1.3 detailliert dargestellt. Eine Übersicht der Studienergebnisse findet sich in auch in Tabelle 4-148.

Für Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, liegen keine Daten vor. Jedoch zeigte keine der Subgruppenanalysen bezüglich des Alters (<18 Jahre, ≥18 Jahre) eine fazitrelevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11). Auch in Daten aus dem Versorgungsalltag der Studie VX22-CFD-016 zeigten beispielsweise sowohl Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren als auch Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit 0,4 bzw. 0,7 Punkten eine vergleichbare Verbesserung des BMI unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (41). Vergleichbare Verbesserungen in der Lungenfunktion, der Gewichtsparameter sowie der Schweißchlorid-Konzentration konnten auch im französischen CUP über alle untersuchten Altersgruppen (6-11 Jahre, 12-17 Jahre und ≥18 Jahre) hinweg beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.11). Daten aus dem britischen Versorgungsalltag der Studie HEOR-23-445-014 (6-11 Jahre, ab 12 Jahren) waren aufgrund zu geringer Patientenzahlen für die Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren nicht aussagekräftig (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.11). Gleichzeitig konnte für diese Patientinnen und Patienten eine Reduktion der pulmonalen Exazerbationen beobachtet werden. Die Ergebnisse in der Veränderung der Lungenfunktion und Reduktion der pulmonalen Exazerbationen für Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren waren konsistent zu den Verbesserungen der Gesamtpopulation dieser Studie. Darüber hinaus konnte bereits für Patientinnen und Patienten mit einer F508del-Mutation, also auch einer Nicht-Klasse-I-Mutation, gezeigt werden, dass eine klinisch relevante Wirkung bei Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren beobachtet wurde, die durchweg konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren bzw. ab 6 Jahren waren (167). Die Vergleichbarkeit von Ergebnissen über Altersgruppen hinweg ist auch für andere CFTR-Modulatoren beobachtbar. So zeigten sich vergleichbare annualisierte Ereignisraten für pulmonale Exazerbationen unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten von 1 bis <2 Jahren (0,6 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,2 Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr) und Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren (0,75 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,14 Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr) (168).

Ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung ist zudem gegeben, da die zVT sowohl für (Klein-)Kinder ab 2 Jahren, als auch für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren identisch ist (BSC).

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

Zusammenfassend sind alle drei Kriterien (identischer Wirkmechanismus, identisches Erscheinungsbild und Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit) erfüllt. Auch laut der EMA waren eine vergleichbare pharmakokinetische Exposition und der gemeinsame zugrundeliegende Krankheitsprozess eines dysfunktionalen CFTR-Proteins in der Übertragung der Evidenz von älteren auf Patientinnen und Patienten von 2-5 Jahren ohne F508del-Mutation entscheidend (38). Somit kann der Evidenztransfer zwischen den Altersgruppen als valide angesehen werden.

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: In in vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass neben der F508del-Mutation auch bei Vorliegen etlicher weiterer Mutationen der Chloridionentransport des CFTR-Proteins durch die Tripel-Kombination deutlich verbessert werden kann. Dementsprechend liegen für 498 der 506 Mutationen beider Anwendungsgebiete positive in vitro-Daten vor (1). Die weiteren acht Mutationen sind fünf nicht-kanonische Splice-Mutationen sowie die N1303K-, R334W- und R1066C-Mutationen. Bei den Mutationen N1303K, R334W und R1066C wird im in vitro-Assay zwar eine Verbesserung der CFTR-Funktion beobachtet, aber der für ein Ansprechen definierte Schwellenwert nicht erreicht; es liegt für diese Mutationen umfassende Evidenz aus Real-World-Evidenz-Studien vor. Nicht-kanonische Splice-Mutationen können aufgrund des Mechanismus der Mutation nicht im FRT in vitro-Assay getestet werden; es liegt für die häufigsten vier der fünf nicht-kanonischen Splice-Mutationen Evidenz aus (klinischen) Studien vor (1, 33). Die umfassende Wirksamkeit der Tripel-Kombination wird durch die synergistische Wirkweise der Wirkstoffe ermöglicht. Die CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Elexacaftor erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, zusätzlich zu vielen mutierten Proteinversionen, auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist (39). Die Bindung der Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor führt also zu einer Stabilisierung des CFTR-Proteins insgesamt, was die Vielzahl der durch diese Kombination stabilisierten Mutationen erklärt. Zudem erhöht Ivacaftor die Offenwahrscheinlichkeit von normalem CFTR-Protein, was dessen Funktion erhöht (40). Insgesamt können also grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets sowohl von der Therapie mit CFTR-Korrektoren als auch -Potentiators profitieren.

Die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben und nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt werden, konnte bereits für die Mehrheit der Mutationen im Versorgungsalltag bestätigt werden. In den USA ist die Tripel-Kombination bereits seit 2021 für Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation zugelassen. In der registerbasierten Studie VX22-CFD-016 aus dem US-amerikanischen Versorgungsalltag wurden sowohl Patientinnen und Patienten untersucht, deren Mutationen in der Studie VX21-445-124 enthalten sind (alle 17 Mutationen), als auch 55 Mutationen beider

AWG, die nicht durch die RCT abgedeckt sind (insgesamt 72 Mutationen, siehe Abschnitt 4.3.2). Hier ist ersichtlich, dass für alle individuellen Mutationen, die in der Studie VX21-445-124 enthalten sind und im Rahmen der Subgruppenanalyse der Studie VX22-CFD-016 untersucht wurden, die Ergebnisse der Studie VX22-CFD-016 aus dem Behandlungsalltag die Studienergebnisse der RCT bezüglich der Lungenfunktion, gemessen mittels FEV₁%, bestätigen. Darüber hinaus zeigen sich auch für Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die nicht in der Studie VX21-445-124 untersucht wurden, überwiegend vergleichbare Vorteile hinsichtlich der Veränderung der Lungenfunktion nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Bezogen auf die Vortherapie zeigen die Daten, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Verbesserung des FEV₁% (6,11 Prozentpunkte, siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.11) sowie der pulmonalen Exazerbation (PEx) (Reduktion der PEx-Rate um 50%) im Vergleich zur symptomatischen Vortherapie erzielt werden konnte (41).

Im Rahmen eines CUP (33) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden. In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Hier zeigte sich eine mit den Daten der RCT vergleichbare Steigerung der Lungenfunktion sowie Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie (33). Auch konnte gezeigt werden, dass fast alle (98%) Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten.

Patientinnen und Patienten mit der häufigen Mutation N1303K, die auch in den USA bisher noch nicht von der CFTR-Modulatortherapie profitieren können, wurden in einer prospektiven klinischen Studie über einen Zeitraum von 28 Tagen untersucht. Die Patientinnen und Patienten zeigten substanzielle statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Verbesserung FEV₁%, 9,5 Prozentpunkte, $p < 0,0001$) und eine Reduktion der klinischen Symptome (mittlere Verbesserung CFQ-R Atmungsdomäne: 20,8 Punkte, $p < 0,0001$) unter Behandlung mit der Tripel-Kombination im Vergleich zur symptomatischen Vortherapie (42). Auch im französischen CUP, das Daten von 60 Patientinnen und Patienten mit einer N1303K-Mutation (ohne F508del-Mutation) aus dem Versorgungsalltag untersuchte, konnten deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, Schweißchlorid-Konzentration und des Gewichts festgestellt werden (33).

Insgesamt liegt anhand der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Analysen Evidenz aus dem amerikanischen, französischen und britischen Versorgungsalltag für 117 Mutationen beider AWG vor, davon 100 Mutationen, die nicht durch die RCT abgedeckt werden konnten. Diese stellt die bestmögliche Evidenz dar.

Zusammenfassend bestätigen somit die Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 und die umfassende Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben. Darüber hinaus profitieren auch Patientinnen und Patienten mit weiteren Mutationen, wie der häufigen Mutation N1303K, von der Therapie

mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Des Weiteren zeigt die Gegenüberstellung der Daten der RCT VX21-445-124 und der registerbasierten Studie VX22-CFD-016 eine vergleichbare Wirksamkeit über alle untersuchten Mutationen hinweg.

Bezüglich der Übertragung der Evidenz auf Patientinnen und Patienten mit weiteren Mutationen ist insgesamt zu beachten, dass in beiden vorliegenden Anwendungsgebieten im Vergleich zu früheren Verfahren, in denen ebenso ein mutationsübergreifender Evidenztransfer angestrebt wurde, deutlich mehr Daten aus dem Versorgungsalltag vorliegen. So konnten für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (F508del/andere) lediglich unterstützende Daten aus dem Versorgungsalltag für die Lungenfunktion vorgelegt werden (43). Für die AWG F508del/Gating, F508del/RF und F508del/andere für Patientinnen und Patienten von 6-11 Jahren bzw. 2-5 Jahren lagen keine weiteren Daten zur Unterstützung der Übertragung der Evidenz vor (44-49). Hingegen konnten für die vorliegenden AWG über die RCT und deren Verlängerungsstudie hinaus insgesamt fünf Studien aus dem Versorgungsalltag identifiziert werden, in denen über 90 weitere Mutationen betrachtet wurden, die nicht von der RCT abgedeckt werden konnten. Die vorgelegte Evidenz liefert somit insgesamt eine robuste Basis für die Übertragung des ZN auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen beider AWG.

Dementsprechend können die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechenden Mutation der Studie VX21-445-124 (17 Mutationen) auf alle Patientinnen und Patienten, deren Mutation in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen hat, sowie auf Patientinnen und Patienten mit fünf nicht-kanonischen Splice-Mutationen und mit der Mutation N1303K übertragen werden (496 Mutationen, Anwendungsgebiet A). Diese Übertragung war auch für die EMA im Rahmen der Zulassung maßgeblich (38).

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren die Übertragbarkeit der Daten von älteren CF-Patientinnen und -Patienten mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren mit derselben Mutation bzw. anderen 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/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patientinnen und -Patienten identische pathophysiologische Charakteristika (9, 50).

- Sowohl der CFTR-Korrektor-Effekt von Elexacaftor bzw. Tezacaftor als auch der CFTR-Potentiator-Effekt von Ivacaftor führen zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen bei normalem CFTR-Protein sowie bei einer Vielzahl von mutierten CFTR-Proteinen (1).
- Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht in den verschiedenen Altersgruppen, somit ist auch hier von einer altersübergreifenden Wirksamkeit auszugehen. Dies wird durch Subgruppenanalysen der Studie VX21-445-124 bestätigt (4.3.1.3.11, (41)).
- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX17-445-104 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation), VX17-445-102 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation) und VX19-445-106 (CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patientinnen und Patienten mit hF508del-Mutation), VX20-445-111 (CF-Patientinnen und -Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patientinnen und Patienten mit hF508del-Mutation) und VX21-445-124 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer F508del-Mutation) gezeigt werden (29, 51-53).
- In der Studie VX21-445-124 konnten statistisch signifikante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren gezeigt werden.
- Im Vergleich zu früheren Verfahren, bei denen teilweise keine unterstützende Evidenz identifiziert werden konnte, liegt in den vorliegenden AWG mit insgesamt fünf Studien aus dem Versorgungsalltag (über 90 weitere betrachtete Mutationen im Vergleich zur RCT) eine robuste Basis für die Übertragung des ZN auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen beider AWG vor.
- In den Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 und HEOR-23-445-014, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) konnte eine mit der Studie VX21-445-124 vergleichbare Wirksamkeit über alle Genotypen hinweg, inklusive solcher, die nicht von der RCT abgedeckt wurden, gezeigt werden. Auch konnte gezeigt werden, dass fast alle (98%) Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten (33). Gemäß der SmPC für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird bei CF das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß den in vitro-Daten in FRT-Zellen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen (1).

- Im Versorgungsalltag konnten Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt über 90 Mutationen beider AWG, die nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt werden, im Vergleich zur Vortherapie erzielt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3).
- Die zVT für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und die für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren ist über alle Mutationen des Anwendungsgebiets A hinweg identisch (BSC).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patientinnen und Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX21-445-124 (Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation [17 Mutationen], exklusive einer Gating- und F508del-Mutation), auf alle Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, ist daher möglich und angezeigt.

Der G-BA und das IQWiG akzeptierten in der Indikation Hepatitis C für die Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten sowie anderen Genotypen, obwohl die Genotypen unterschiedliche Krankheitsbilder zeigen und nicht für alle Patientengruppen Daten zur Verfügung standen (54, 55). Das IQWiG begründete dies mit dem Vorliegen einer besonderen Datenlage und mit der Tatsache, dass eine Viruselimination beim Einsatz einer nicht-antiviralen Therapie (z. B. BSC) unwahrscheinlich ist und schlug einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin auch für die jugendliche Patientengruppe eines anderen Genotyps, für die keine Daten vorlagen, vor (55). Auch der G-BA akzeptierte den Evidenztransfer und vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (54). Der G-BA begründete die Akzeptanz des Evidenztransfers zum einen mit dem Bewertungsbericht der EMA, in welchem die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen beschrieben wurden, und zum anderen mit Studienergebnissen von erwachsenen Patientinnen und Patienten (54).

Auch die EMA hat die Studie VX21-445-124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf (Klein-)Kinder herangezogen. Durch die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (38).

Besondere Bedeutung eines frühzeitigen Behandlungsbeginns bei CF

Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn kann weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patientinnen und -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 eine Patientin oder ein Patient wird. Die meisten Säuglinge haben eine erhöhte Schweißchlorid-Konzentration, die den diagnostischen Goldstandard darstellt, messbare pulmonale Manifestationen und eine exokrine Pankreasinsuffizienz (56), die auf eine intrauterine Schädigung der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen ist (57). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (23, 56, 58, 59). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (60). Auch Lebererkrankungen (61) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (62, 63) 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 (64). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patientinnen und -Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (27, 28, 63, 65). 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 (66) und einer verbesserten Lebenserwartung (66-69) 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 (70, 71). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (23, 72). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (73), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen, auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (60, 74) 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 eine langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikation des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation bereits ab dem 2. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere

lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten zu.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren beschreiben Expertinnen und 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“ (75). Darüber hinaus betonen die Expertinnen und 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“ (75). Im Zuge der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten von 1 bis unter 2 Jahren betonten die Expertinnen und Experten zudem, dass es bei einer frühen Therapie mit CFTR-Modulatoren „nicht mehr darum geht, schon eingetretene Schäden an den verschiedenen Organsystemen zu mildern, sondern in dem es darum geht, zu verhindern, dass diese Schäden überhaupt auftreten, und damit auch eine Verbesserung der Lebensqualität, der Lebenserwartung und der Teilhabe dieser Menschen in der Zukunft zu ermöglichen“ (76). 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 dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patientinnen und -Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet beruhen, veranschaulichen eindrucksvoll, wie drastisch die Lebenserwartung für Patientinnen und Patienten, die mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem zweiten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zur zVT BSC gesteigert werden kann (77). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens 21 Jahre, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Gegenwärtig ist noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patientinnen und 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 (78). 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 (79, 80). Diese Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (79, 80) 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-Patientinnen und -Patienten erheblich verlängern kann, wobei ein frühzeitiger Beginn der Behandlung eine nahezu normale Lebenserwartung ermöglichen könnte.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Vier der häufigsten Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (N1303K, R347P, G85E und M1101K) können zur Klasse II gezählt werden, bei denen sehr wenig funktionales CFTR-Protein vorliegt und so der Chloridionentransport deutlich reduziert wird. Dementsprechend führen diese Mutationen zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen mit hoher Symptomlast (33, 81-83). Andere häufiger vorkommende Mutationen, wie nicht-kanonische Splice-Mutationen der Mutationsklasse V, zeigen dagegen eine zeitlich verzögerte Manifestation der Erkrankung (82, 84), die jedoch ebenfalls zu einer verringerten Lebenserwartung führen kann (85). Bisher stand für Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, keine kausale Therapie zur Verfügung, wodurch Betroffene auf die unzureichende Eindämmung der Symptome durch rein symptomatische Therapien beschränkt waren. Daten einer Überlebenszeit-Modellierung zeigen eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens 21 Jahre gegenüber der zVT BSC. Dies spricht für eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns (77). Es besteht daher ein hoher bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patientinnen und -Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Daten der randomisierten kontrollierten Studie VX21-445-124 ergeben in der Kategorie **Morbidität** auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC insgesamt einen Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**, der vor allem in der absoluten Verbesserung der Lungenfunktion, der absoluten Verbesserung bzw. Stabilisierung von Wachstumsparametern, dem deutlichen Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, dem drastisch verringerten Risiko pulmonaler Exazerbationen sowie der Verbesserung in der Domäne Atmungssystem zur Symptomatik des CFQ-R begründet ist. Damit liegt eine

nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

Auch bezüglich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** gemessen mittels des anerkannten und validierten CFQ-R liegen in den Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, sowie Subjektive Gesundheitseinschätzung deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT vor. Insgesamt ist auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC abzuleiten.

In beiden Behandlungsarmen traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erweist sich in Übereinstimmung mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil allgemein als sicher und gut verträglich. Insgesamt liegt für die Sicherheit/Verträglichkeit kein Nachweis eines Zusatznutzens vor.

Aufgrund des mutationsübergreifenden Wirkprinzips von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist anzunehmen, dass die beschriebenen Ergebnisse grundsätzlich auf alle Patientinnen und Patienten, deren Mutation in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombinationstherapie angesprochen haben bzw. deren Ansprechen in klinischen Studien oder in der Versorgung gezeigt wurde, übertragbar sind. Dies bestätigt sich insbesondere durch Daten aus dem Versorgungsalltag des französischen CUP (Burgel et al. (2024)), in dem fast alle (98%) Patientinnen und Patienten, die eine (in vitro) auf die Tripel-Kombination ansprechende Mutation trugen, auch ein Ansprechen in vivo zeigten (33). Auch Daten von Patientinnen und Patienten der registerbasierten Studie VX22-CFD-016, in der neben allen 17 Mutationen der RCT auch 55 weitere Mutationen betrachtet wurden, zeigten ein in sich kohärentes und mit Daten der RCT vergleichbares Ansprechen auf die Tripel-Kombination. Darüber hinaus profitieren auch Patientinnen und Patienten mit weiteren Mutationen, wie der häufigen Mutation N1303K, oder nicht-kanonischen Splice-Mutationen von der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (33). Zusammenfassend bestätigen die in Abschnitt 4.3.2.3 gezeigten Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT und demonstrieren die Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt 117 Mutationen beider AWG, davon 100 Mutationen, die nicht von der RCT abgedeckt wurden.

Zudem kann aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie, der konsistenten pharmakokinetischen Exposition sowie des identischen Wirkprinzips ebenfalls von einer Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren ausgegangen werden. In der Gesamtschau können, unter Berücksichtigung der identischen zVT, die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer der 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen der Studie VX21-445-124 für alle Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A), 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 Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie VX21-445-124 bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, sowie der Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit denselben Genotypen sowie ab 2 Jahren mit anderen Genotypen, die Teil des Anwendungsgebiets sind, jedoch nicht von der pivotalen Studie abgedeckt wurden, ergibt sich für das vorliegende **Anwendungsgebiet A** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)**.

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 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Untersuchungen zur direkten Ableitung eines Zusatznutzens vorgelegt werden.

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

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

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) 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

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es werden keine Surrogatendpunkte dargestellt. Die absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration wird – wie in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert – als patientenrelevanter Parameter und als etablierter, validierter klinischer Prädiktor hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-036 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-257 – Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8726/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
6. De Boeck K, Zolin A. Year to year change in FEV1 in patients with cystic fibrosis and different mutation classes. J Cyst Fibros. 2017;16(2):239-45.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]

9. 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: 28.03.2025]
10. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. J Cyst Fibros. 2016;15(6):714-23.
11. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;14(5):580-6.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco - International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 18.10. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 04.03.2025]
13. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation: Kalydeco - International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf. [Zugriff am: 04.03.2025]
14. European Medicines Agency (EMA). Kalydeco (ivacaftor): An overview of Kalydeco and why it is authorised in the EU. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_en.pdf. [Zugriff am: 04.03.2025]
15. Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Odem-Davis K, VanDevanter D, Warden M, Rowe SM, et al. Characterizing CFTR modulated sweat chloride response across the cf population: Initial results from the CHEC-SC study. J Cyst Fibros. 2023;22(1):79-88.
16. Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, et al. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. AWMF online 2013.
17. Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Zemanick E, Mall M, McKone E, et al. Greater Reductions in Sweat Chloride With CFTR Modulator Use Are Associated With Improved Clinical Outcomes. Presented at the 36th Annual North American Cystic Fibrosis Conference of the Cystic Fibrosis Foundation, Philadelphia, US, 3-5 November 2022. 2022.
18. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.
19. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 2011;66(8):680-5.
20. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.

21. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One*. 2013;8(4):e62917.
22. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):569-77.
23. 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.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 7. Januar. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-500). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 21. April. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
26. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(3):271-80.
27. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
28. 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.
29. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX21-445-124. 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. 2023.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-985, D-1018, D-1019, D-1020, D-1021). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1031/2024-04-08_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-985.pdf. [Zugriff am: 05.03.2025]
31. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Study Report VX20-CFD-007, Real-world Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis Who Have Selected Mutations Responsive to Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor and/or Tezacaftor/Ivacaftor. 2023.
32. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, Morgan W, Castellani C, Szczesniak R, et al. Impact of the expanded label for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the United States. *European Respiratory Journal*. 2024;64:2401146.

33. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med.* 2024;12(11):888-900.
34. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. KRM for HEOR-23-445-014, An observational study evaluating outcomes of ELX/TEZ/IVA in people with CF aged ≥ 6 years with non-F508del CFTR variants in the UK. 2024.
35. 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: 04.03.2025]
36. 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). 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 12.03.2025]
37. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/X/0033. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
38. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/WS2551. 2025.
39. Loo MA, Jensen TJ, Cui L, Hou Y, Chang XB, Riordan JR. Perturbation of Hsp90 interaction with nascent CFTR prevents its maturation and accelerates its degradation by the proteasome. *Embo j.* 1998;17(23):6879-87.
40. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009;106(44):18825–30.
41. Vertex Pharmaceuticals Inc. VX21-445-124 and VX22-CFD-016 Final Analysis Key Results Memo (KRM). 2023.
42. Solomon GM, Linnemann RW, Rich R, Streby A, Buehler B, Hunter E, et al. Evaluation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in individuals with cystic fibrosis and CFTR^{N1303K} in the USA: a prospective, multicentre, open-label, single-arm trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2024.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9182/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-689_ZD.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025]
44. 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 andere bzw. unbekannte Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8720/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-777_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
45. 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 (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8716/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-776_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025]
46. 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: 14.03.2025]
47. 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, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10500/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1021_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025]
48. 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, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10497/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1019_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025]
49. 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, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10502/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1020_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025]

50. 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: 28.03.2025]
51. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
52. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/X/0008/G. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
53. 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.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 5. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4913/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 582. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A17-55. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2155/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-312.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). Clinical Respiratory Medicine (Third Edition). Philadelphia: Mosby; 2008. S. S. 593-604.

61. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):69-74.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England).* 2009;373(9678):1891–904.
67. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
68. Davies JC, Alton EFWF, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.
69. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993;341(8852):1065-9.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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: 03.03.2025]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung nach § 91 SGB V gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lumacaftor/Ivacaftor (D-947). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-974/2023-11-27_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]

77. Vertex Pharmaceuticals Inc. Analysis of Predicted Survival in CF Patients with non-F508del IVA/TEZ/ELX-Responsive Mutations Treated with Kaftrio®. 2025.
78. McGarry L, Lopez A, Chandler C, Pelligra C, Alkhateeb Z, Rubin J, et al. Validation of modeled 5-year survival outcomes among patients with cystic fibrosis treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using US CF Foundation Patient Registry data. International Society of Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR); May, 16-20, 2020; Orlando, Florida. 2020.
79. 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.
80. 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.
81. Varon R, Stuhmann M, Macek M, Jr., Kufardjieva A, Angelicheva D, Magdorf K, et al. Pancreatic insufficiency and pulmonary disease in German and Slavic cystic fibrosis patients with the R347P mutation. Hum Mutat. 1995;6(3):219-25.
82. Walkowiak J, Herzig K-H, Witt M, Pogorzelski A, Piotrowski R, Barra E, et al. Analysis of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis: one mild CFTR mutation does not exclude pancreatic insufficiency. European Journal of Clinical Investigation. 2001;31(9):796-801.
83. Decaestecker K, Decaestecker E, Castellani C, Jaspers M, Cuppens H, De Boeck K. Genotype/phenotype correlation of the G85E mutation in a large cohort of cystic fibrosis patients. European Respiratory Journal. 2004;23(5):679.
84. Duguépérroux I, De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. European Respiratory Journal. 2005;25(3):468.
85. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006;130(5):1441-7.
86. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
87. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2021. 2021.
88. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel. Stand: November 2023. 2023.
89. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: November 2023. 2023.
90. 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: 28.02.2025]
91. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 28.02.2025]

92. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
93. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
94. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002(246):1-190.
95. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
96. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
98. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.
99. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. 2020.
100. Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV(1) in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2017;16(1):41-4.
101. Zemanick ET, Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Clancy JP, Odem-Davis K, et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros*. 2021;20(6):965-71.
102. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):550-62.
103. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros*. 2023;22(4):730-7.
104. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):204-9.
105. Nathan N, Thouvenin G, Dubern B, Corvol H. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor can rescue pancreatic function in F508del homozygous children. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(3):788-90.
106. Çolak Y, Nordestgaard BG, Afzal S. Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population. *Eur Respir J*. 2020;56(3).

107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 22.01.2024]
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Boceprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.03.2025]
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf.

- [ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf).
[Zugriff am: 28.03.2025]
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation). 02.09. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7819/2021-09-02_AM-RL-XII_Imlifidase_D-647_TrG.pdf.
[Zugriff am: 28.03.2025]
115. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. 2013;68(7):643-51.
116. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):442-7.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
118. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):378-86.
119. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1998;4(6):326-31.
120. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:26.
121. Penafortes JTS, Guimarães FS, Moço VJR, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):1-6.
122. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest*. 2009;135(5):1223-32.
123. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:97.
124. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiother Theory Pract*. 2011;27(8):548-56.
125. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. 2003;28(8):535-45.
126. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347-54.
127. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):220-32.

128. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(8):784-92.
129. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;132(1):231-7.
130. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2008;8(2):91-6.
131. Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med (Lond).* 2014;64(2):87-94.
132. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0 (Stand: 19.09.2023). 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2024]
133. ClinicalTrials.gov. NCT05274269 - Titel: 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. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274269>. [Zugriff am: 05.03.2025]
134. EU-CTR. 2021-005320-38 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38>. [Zugriff am: 05.03.2025]
135. ICTRP. NCT05274269 - Titel: 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. 2024. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269>. [Zugriff am: 05.03.2025]
136. ICTRP. EUCTR2021-005320-38-DE - Titel: 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. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE>. [Zugriff am: 05.03.2025]
137. ICTRP. EUCTR2021-005320-38-ES - Titel: 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. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES>. [Zugriff am: 05.03.2025]
138. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Anwendungsgebiet A - VX21-445-124. 2024.
139. Statistical Consulting & Data Science GmbH (STAT-UP). Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Patienten ohne F508del-Allel. 2025.

140. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2023.
141. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2023.
142. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
143. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
144. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40(6):1324-43.
145. ClinicalTrials.gov. NCT05331183- Titel: Study to Evaluate Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del. 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05331183>. [Zugriff am: 05.03.2025]
146. EU-CTR. 2021-005914-33 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33>. [Zugriff am: 05.03.2025]
147. ICTRP. EUCTR2021-005914-33-DE - Titel: 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. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-DE>. [Zugriff am: 05.03.2024]
148. ICTRP. NCT05331183 - Titel: 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. 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183>. [Zugriff am: 05.03.2025]
149. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX22-CFD-016. An Observational Study Evaluating Real-world Clinical Outcomes of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment in People With Cystic Fibrosis Who Have an Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-responsive non-F508del CFTR Genotype. 2023.
150. Vertex Pharmaceuticals Inc. VX21-445-125 Week 48 Interim Analysis Tables. 2024.
151. Vertex Pharmaceuticals Inc. VX21-445-125 Week 48 Interim Analysis Figures. 2024.
152. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2022.
153. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw K-T, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1968;279(2):65-9.
154. Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. Hum Mol Genet. 1993;2(3):219-24.
155. Tizzano EF, O'Brodivich H, Chitayat D, Benichou J-C, Buchwald M. Regional expression of CFTR in developing human respiratory tissues. Am J Respir Cell Mol Biol. 1994;10(4):355-62.

156. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D , Ruckpaul K (Hrsg.). Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)2000. S. 173-94.
157. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67(6):509-16.
158. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology*. 2014;19(6):792-9.
159. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):956-65.
160. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
161. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA, Borowitz D, Wilschanski M. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):169-77.
162. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):71-6.
163. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res*. 1986;20(3):209-13.
164. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):F118-22.
165. Talebi S, Day AS, Khadem Rezaiyan M, Ranjbar G, Zarei M, Safarian M, et al. Fecal Calprotectin and Phenotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2022;25(1):1-12.
166. Roda J, Maia C, Almeida S, Oliveira RC, Ferreira R, Oliveira G. Faecal calprotectin and rectal histological inflammatory markers in cystic fibrosis: a single-centre study. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1).
167. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®), Modul 4 A, Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7159/2023_11_24_Modul4A_Kaftrio.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
168. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(8):1144-55.

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 ²⁵] – 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

²⁵ 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 [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.02.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 February 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/ or exp Trikafta/ or exp Kaftrio/	2263
2	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	485
3	1 or 2	2365
4	exp Ivacaftor/	3870
5	Ivacaftor*.mp.	6455
6	Kalydeco*.mp.	433
7	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	882
8	873054-44-5.rn.	3386
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	6511
10	exp Tezacaftor/	888
11	Tezacaftor*.mp.	3374
12	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	315
13	1152311-62-0.rn.	818
14	10 or 11 or 12 or 13	3408
15	exp Elexacaftor/	625
16	Elexacaftor*.mp.	2794
17	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	181
18	2216712-66-0.rn.	588
19	15 or 16 or 17 or 18	2810
20	9 and 14 and 19	2717
21	3 or 20	2786
22	exp Cystic Fibrosis/	95208
23	(cystic adj2 fibrosis).mp.	113340
24	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	4077
25	mucovisc#dosis.mp.	2113
26	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	2590
27	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	54
28	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	117536

#	Suchbegriffe	Ergebnis
29	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2483792
30	21 and 28 and 29	159

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 27, 2025 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2025
Zeitsegment	1946 to February 27, 2025;
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	137
2	Ivacaftor*.mp.	1757
3	Kalydeco*.mp.	56
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	205
5	873054-44-5.mp.	4
6	2 or 3 or 4 or 5	1810
7	Tezacaftor*.mp.	875
8	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	75
9	1152311-62-0.mp.	2
10	7 or 8 or 9	906
11	Elexacaftor*.mp.	760
12	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	56
13	2216712-66-0.mp.	0
14	11 or 12 or 13	780
15	6 and 10 and 14	751
16	1 or 15	791
17	exp Cystic Fibrosis/	41653
18	(cystic adj2 fibrosis).mp.	61072
19	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3929
20	mucovisc#dosis.mp.	1455
21	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1841
22	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	28
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	65886
24	16 and 23	767

#	Suchbegriffe	Ergebnis
25	randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt. or placebo.mp.	1239145
26	24 and 25	43

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2025 [cctz];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2025
Zeitsegment	January 2025;
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	9
2	Ivacaftor*.mp.	507
3	Kalydeco*.mp.	50
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	105
5	873054-44-5.mp.	44
6	2 or 3 or 4 or 5	546
7	Tezacaftor*.mp.	190
8	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	62
9	1152311-62-0.mp.	21
10	7 or 8 or 9	213
11	Elexacaftor*.mp.	95
12	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	30
13	2216712-66-0.mp.	9
14	11 or 12 or 13	112
15	6 and 10 and 14	106
16	1 or 15	108
17	exp Cystic Fibrosis/	2213
18	(cystic adj2 fibrosis).mp.	6296
19	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	125
20	mucovisc#dosis.mp.	53
21	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	73
22	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	6446
24	16 and 23	102

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2025 February 27 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.02.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 February 27	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/ or exp Trikafta/ or exp Kaftrio/	2263
2	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	485
3	1 or 2	2365
4	exp Ivacaftor/	3870
5	Ivacaftor*.mp.	6455
6	Kalydeco*.mp.	433
7	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	882
8	873054-44-5.rn.	3386
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	6511
10	exp Tezacaftor/	888
11	Tezacaftor*.mp.	3374
12	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	315
13	1152311-62-0.rn.	818
14	10 or 11 or 12 or 13	3408
15	exp Elexacaftor/	625
16	Elexacaftor*.mp.	2794
17	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	181
18	2216712-66-0.rn.	588
19	15 or 16 or 17 or 18	2810
20	9 and 14 and 19	2717
21	3 or 20	2786
22	exp Cystic Fibrosis/	95208
23	(cystic adj2 fibrosis).mp.	113340

#	Suchbegriffe	Ergebnis
24	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	4077
25	mucovisc#dosis.mp.	2113
26	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	2590
27	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	54
28	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	117536
29	21 and 28	2627
30	limit 29 to (preschool child <1 to 6 years>)	82

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 27, 2025 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2025
Zeitsegment	1946 to February 27, 2025
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	137
2	Ivacaftor*.mp.	1757
3	Kalydeco*.mp.	56
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	205
5	873054-44-5.mp.	4
6	2 or 3 or 4 or 5	1810
7	Tezacaftor*.mp.	875
8	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	75
9	1152311-62-0.mp.	2
10	7 or 8 or 9	906
11	Elexacaftor*.mp.	760
12	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	56
13	2216712-66-0.mp.	0
14	11 or 12 or 13	780
15	6 and 10 and 14	751
16	1 or 15	791
17	exp Cystic Fibrosis/	41653
18	(cystic adj2 fibrosis).mp.	61072
19	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3929
20	mucovisc#dosis.mp.	1455

#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1841
22	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	28
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	65886
24	16 and 23	767
25	limit 24 to "preschool child (2 to 5 years)"	13

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2025 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 26, 2025 [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	28.02.2025	
Zeitsegment	January 2025; 2005 to February 26, 2025; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trikafta* or Kaftrio*).mp.	12
2	Ivacaftor*.mp.	531
3	Kalydeco*.mp.	52
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	106
5	873054-44-5.mp.	44
6	2 or 3 or 4 or 5	570
7	Tezacaftor*.mp.	197
8	(VX-661 or VX 661 or VX661).mp.	62
9	1152311-62-0.mp.	21
10	7 or 8 or 9	220
11	Elexacaftor*.mp.	101
12	(VX-445 or VX 445 or VX445).mp.	30
13	2216712-66-0.mp.	9
14	11 or 12 or 13	118
15	6 and 10 and 14	112
16	1 or 15	116
17	exp Cystic Fibrosis/	2286
18	(cystic adj2 fibrosis).mp.	6937
19	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	133

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	mucovisc#dosis.mp.	53
21	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	77
22	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	7093
24	exp *child/ or exp *infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,kf. or (boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or preschool* school* or underage? or under-age? or youth*).ti,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or young).in.	171862
25	16 and 23 and 24	21

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	28.02.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	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))
Treffer	83	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.02.2025
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))
Treffer	25

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	28.02.2025
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
Treffer	85

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	28.02.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	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))
Treffer	83	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.02.2025
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))
Treffer	25

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	28.02.2025
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
Treffer	85

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

Nicht zutreffend.

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.	Zemanick E.T, Emerman I, McCreary M, Mayer-Hamblett N, Warden M.N, Odem-Davis K, VanDevanter D.R, Ren C.L, Young J, Konstan M.W, (et al.), 2024, Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis. 23(4) (pp 676-684), , 23(4)	A2 andere Intervention

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

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

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	83	82 (Nr. 1 – 82)	1
EU-CTR	25	24 (Nr. 83 – 106)	1
ICTRP	85	82 (Nr. 107 – 188)	3
Summe	193	188	5

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. 1-26. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03052283	A2 andere Intervention
2.	NCT03161808	Rare CFTR Mutation Cell Collection Protocol (RARE). ClinicalTrials.gov. 0-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03161808	A2 andere Intervention
3.	NCT03227471	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03227471	A2 andere Intervention
4.	NCT03506061	iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or N1303K CFTR. ClinicalTrials.gov. 9-04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03506061	A6 andere Studiendauer
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 6-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03525444	
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. 8-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 7-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03565692	A8 anderer Publikationstyp
9.	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients with W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03624101	A6 andere Studiendauer
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. 0-02. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-22. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04038047	A1 andere Population
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. 8-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04043806	A1 andere Population
13.	NCT04056702	Impact of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease:	A8 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Quantitative Sinus Computed Tomography, Patient Reported Outcomes and Cellular and Molecular Changes. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04056702	Publikationstyp
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. 1-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 8-28. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 2-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 2-17. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 6-19. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 5-04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 8-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04378153	A2 andere Intervention
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. 1-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04509050	A8 anderer Publikationstyp
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. 2-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04530383	A8 anderer Publikationstyp
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. 1-19. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 1-11. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 1-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04599465	A1 andere Population
27.	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 9-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04602468	A8 anderer Publikationstyp

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. 6-11. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04613128	A1 andere Population
29.	NCT04618185	Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3: Evaluation of Triple Combination Therapy.. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 1-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04684823	A2 andere Intervention
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. 7-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04702360	A1 andere Population
32.	NCT04732910	CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04732910	A8 anderer Publikationstyp
33.	NCT04798014	Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis (CF) Taking Highly Effective Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-26. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04798014	A8 anderer Publikationstyp
34.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 5-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 6-30. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04923464	A8 anderer Publikationstyp
36.	NCT04940533	Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A4 andere Endpunkte

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04940533	
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. 0-12. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04969224	A1 andere Population
38.	NCT04970225	Functional and Phenotypic Characteristics of Blood Neutrophils in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04970225	A8 anderer Publikationstyp
39.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children with CF Initiating Trikafta Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994301	A1 andere Population
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. 9-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05076149	A3 andere Vergleichstherapie
42.	NCT05111145	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05111145	A5 anderer Studientyp
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. 1-17. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05153317	A7 anderer Studienstatus
44.	NCT05200429	Canadian Observational Study Evaluating the Long-term IMPACT of CFTR (Can-IMPACT CF). ClinicalTrials.gov.	A8 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		1-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05200429	Publikationstyp
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. 3-31. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05249322	A8 anderer Publikationstyp
46.	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. 1-10. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05279040	A1 andere Population
47.	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. 3-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05295524	A8 anderer Publikationstyp
48.	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. 1-23. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05331183	A7 anderer Studienstatus
49.	NCT05392855	Symptom Based Performance of Airway Clearance Therapy After Starting Highly Effective CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05392855	A2 andere Intervention
50.	NCT05517655	BEGIN Novel ImagiNG Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05517655	A8 anderer Publikationstyp
51.	NCT05519020	Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519020	A8 anderer Publikationstyp
52.	NCT05526027	Real-world Efficacy and Safety of CFTR Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05526027	
53.	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. 2-30. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05576324	A8 anderer Publikationstyp
54.	NCT05599230	Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05599230	A1 andere Population
55.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05675592	A1 andere Population
56.	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. 4-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05699148	A1 andere Population
57.	NCT05726994	Volatilomic Approaches for the Study of CFTR Modulators. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05726994	A8 anderer Publikationstyp
58.	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. 3-28. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05740618	A8 anderer Publikationstyp
59.	NCT05743946	Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05743946	A6 andere Studiendauer
60.	NCT05752019	TAAI Erasmus Research Initiative to Fight CF: Monitoring Inflammation in CF Lung Disease Into a New Era. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05752019	A8 anderer Publikationstyp
61.	NCT05818319	Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05818319	
62.	NCT05822102	Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05822102	A8 anderer Publikationstyp
63.	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. 6-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05882357	A1 andere Population
64.	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. 3-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05896488	A4 andere Endpunkte
65.	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. 9-13. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05937815	A1 andere Population
66.	NCT06072365	Evaluation of the Change in Caloric Intake Before and 12 Months After the Initiation of Treatment With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, in Patients With Cystic Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06072365	A1 andere Population
67.	NCT06184763	Evolution of the 6-minute Walk Test in Patients Treated With ELEXACAFITOR / TEZACAFITOR / IVACAFITOR. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06184763	A1 andere Population
68.	NCT06191640	Sinus Disease in Young Children With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191640	A7 anderer Studienstatus
69.	NCT06197490	Renal Impact of KAFTRIO in Mucoviscidose Population. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06197490	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	NCT06284577	Probiotic Supplementation, Quality of Life and Gut Health in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06284577	A2 andere Intervention
71.	NCT06296394	Health Outcomes of Parents With Cystic Fibrosis-Aim 2. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06296394	A2 andere Intervention
72.	NCT06302270	Monitoring of Women and Children Exposed to the Combination of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor During Pregnancy and Through Mother's Own Milk.. ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06302270	A7 anderer Studienstatus
73.	NCT06331000	DIATRIM : Effect of One Year Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Treatment on Glucose Tolerance Abnormalities in Adult Patients With Cystic Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06331000	A7 anderer Studienstatus
74.	NCT06350461	A Master Protocol to Test the Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy - Hypertonic Saline. ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350461	A2 andere Intervention
75.	NCT06350474	A Master Protocol to Test the Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy - Dornase Alfa (Dnase). ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350474	A2 andere Intervention
76.	NCT06356246	Oral Health Status of Cystic Fibrosis Patients. An Online Survey in Collaboration With the Vaincre la Mucoviscidose Patient Association.. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06356246	A5 anderer Studientyp
77.	NCT06370962	Overview of Circadian Rhythm Disorders in Children With Cystic Fibrosis in the Era of CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Modulators. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06370962	A7 anderer Studienstatus
78.	NCT06457451	Impact d'un Programme coordonné diététique-activité Physique adaptée Sur le Pourcentage de Masse Maigre d'Adultes Atteints de Mucoviscidose traités Par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor : Essai contrôlé	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		randomisé Multicentrique. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06457451	
79.	NCT06460506	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 Months of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06460506	A7 anderer Studienstatus
80.	NCT06507956	Physical Activity Profile and Sedentary Behaviour in Adults with Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-17. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06507956	A7 anderer Studienstatus
81.	NCT06587126	Assessing the Feasibility of Home Nighttime Cough Monitoring in Children with Cystic. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06587126	A5 anderer Studientyp
82.	NCT06683092	Restarting Triple Therapy With Robust Monitoring for Adverse Events (RETRIAL). ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06683092	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
83.	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11	A2 andere Intervention
84.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28	A1 andere Population
85.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89	A1 andere Population
86.	2018-000185-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11	
87.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38	A1 andere Population
88.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38	A1 andere Population
89.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76	A1 andere Population
90.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37	A1 andere Population
91.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31	A1 andere Population
92.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2019-001827-11	
93.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86	A1 andere Population
94.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11	A1 andere Population
95.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002251-38	A1 andere Population
96.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42	A1 andere Population
97.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44	A1 andere Population
98.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
99.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31	A1 andere Population
100.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85	A3 andere Vergleichstherapie
101.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21	A5 anderer Studientyp
102.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002239-31	A7 anderer Studienstatus
103.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33	A7 anderer Studienstatus
104.	2020-005224-12	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12	A8 anderer Publikationstyp
105.	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: 28.02.2025].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40	
106.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18	A6 andere Studiendauer
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
107.	EUCTR2017-000797-11-BE	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A2 andere Intervention
108.	EUCTR2017-000797-11-NL	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	A2 andere Intervention
109.	NCT03506061	iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or N1303K CFTR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	A6 andere Studiendauer
110.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	A1 andere Population
111.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 andere Population
112.	EUCTR2018-000184-89-GB	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000184-89-GB	
113.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	A1 andere Population
114.	EUCTR2018-000185-11-CZ	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-CZ	A1 andere Population
115.	EUCTR2018-000185-11-DE	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. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-DE	A1 andere Population
116.	EUCTR2018-000185-11-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 Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-GB	A1 andere Population
117.	EUCTR2018-000185-11-SE	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. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-SE	A1 andere Population
118.	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients with W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	A6 andere Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
119.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	A1 andere Population
120.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806	A1 andere Population
121.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	A1 andere Population
122.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	A8 anderer Publikationstyp
123.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210	A1 andere Population
124.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	A1 andere Population
125.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	
126.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	A1 andere Population
127.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	A1 andere Population
128.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	A1 andere Population
129.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A1 andere Population
130.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE	A1 andere Population
131.	NCT04362761	A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	
132.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	A1 andere Population
133.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	A1 andere Population
134.	NCT04509050	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants and Young Children (BEGIN Study). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	A8 anderer Publikationstyp
135.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 andere Population
136.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB	A1 andere Population
137.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465	A1 andere Population
138.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE	
139.	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468	A8 anderer Publikationstyp
140.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823	A2 andere Intervention
141.	NCT04732910	CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	A8 anderer Publikationstyp
142.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	A1 andere Population
143.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464	A8 anderer Publikationstyp
144.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224	A1 andere Population
145.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301	
146.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080	A1 andere Population
147.	EUCTR2021-000694-85-NO	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-NO	A3 andere Vergleichstherapie
148.	EUCTR2021-000694-85-SE	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-SE	A3 andere Vergleichstherapie
149.	NCT05111145	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145	A5 anderer Studientyp
150.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153317	A7 anderer Studienstatus
151.	NCT05279040	Long-term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) on Exertional Symptoms, Exercise Performance, Ventilatory Responses, and Body Composition in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05279040	
152.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524	A8 anderer Publikationstyp
153.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183	A7 anderer Studienstatus
154.	EUCTR2021-005914-33-DE	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-DE	A7 anderer Studienstatus
155.	NCT05519020	Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020	A8 anderer Publikationstyp
156.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324	A8 anderer Publikationstyp
157.	NCT05599230	Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230	A1 andere Population
158.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592	
159.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148	A1 andere Population
160.	NCT05743946	Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946	A6 andere Studiendauer
161.	NCT05818319	Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319	A8 anderer Publikationstyp
162.	NCT05822102	Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102	A8 anderer Publikationstyp
163.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357	A1 andere Population
164.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815	A1 andere Population
165.	NCT06072365	Evaluation of the Change in Caloric Intake Before and 12 Months After the Initiation of Treatment With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06072365	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166.	NCT06184763	Evolution of the 6-minute Walk Test in Patients Treated With ELEXACAFITOR / TEZACAFITOR / IVACAFITOR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06184763	A1 andere Population
167.	NCT06191640	Sinus Disease in Young Children With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06191640	A7 anderer Studienstatus
168.	NCT06197490	Renal Impact of KAFTRIO in Mucoviscidose Population. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06197490	A5 anderer Studientyp
169.	NCT06302270	Monitoring of Women and Children Exposed to the Combination of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor During Bregnancy and Through Mother's Own Milk.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06302270	A7 anderer Studienstatus
170.	NCT06331000	DIATRIM : Effect of One Year Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Treatment on Glucose Tolerance Abnormalities in Adult Patients With Cystic Fibrosis.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06331000	A7 anderer Studienstatus
171.	NCT06457451	Impact d'un Programme coordonné diététique-activité Physique adaptée Sur le Pourcentage de Masse Maigre d'Adultes Atteints de Mucoviscidose traités Par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor : Essai contrôlé randomisé Multicentrique. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06457451	A2 andere Intervention
172.	NCT06460506	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 Months of Age and Older. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06460506	A7 anderer Studienstatus
173.	EUCTR2020-005224-12-NL	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study - Kaftac. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
174.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617	A8 anderer Publikationstyp
175.	ACTRN12623001136695	Organoid Guided N-of-1 (ORIGIN-1) Trial: A phase 4 study to investigate whether people with CF with rare CFTR mutations who have an in vitro response to Trikafta will also have a clinically meaningful response to Trikafta versus placebo. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623001136695	A6 andere Studiendauer
176.	ACTRN12624000146594	Assessment of regional lung ventilation via X-ray velocimetry (XV) imaging following the commencement of ETI (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) treatment in children with cystic fibrosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624000146594	A7 anderer Studienstatus
177.	ACTRN12624001185550	Pancreatic, nutritional and clinical outcomes in children 0-5 years with cystic fibrosis during the first 2 years of CFTR modulator therapy (PaNC): a multicentre prospective observational study.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624001185550	A5 anderer Studientyp
178.	CTIS2024-513754-29-00	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 (VX21-121-105) - VX21-121-105. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513754-29-00	A2 andere Intervention
179.	CTIS2024-515606-90-00	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 - VX20-445-112. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515606-90-00	A7 anderer Studienstatus
180.	CTIS2024-515637-14-00	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 - VX21-445-125. ICTRP. 2024.	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515637-14-00	
181.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862	A8 anderer Publikationstyp
182.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521	A1 andere Population
183.	ISRCTN72529591	The changes in sputum and plasma proteome in response to CFTR therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591	A8 anderer Publikationstyp
184.	NCT05422222	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. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05422222	A5 anderer Studientyp
185.	NL-OMON47700	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis - VX16-445-001. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47700	A1 andere Population
186.	NL-OMON52206	Pharmacokinetics of tezacaftor-ivacaftor (Symkevi) and elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Kaftrio) treatment in children with Cystic Fibrosis - SYM-CF. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52206	A5 anderer Studientyp
187.	NL-OMON52229	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study - Kaftac. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52229	
188.	NL-OMON56478	Getting insight in the exposure effect relationship of Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis - The exposure effect relationship of ETI treatment in pwCF. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON56478	A1 andere Population

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	83	83 (Nr. 1 – 83)	0
EU-CTR	25	25 (Nr. 84 – 108)	0
ICTRP	85	85 (Nr. 109 – 193)	0
Summe	193	193	0

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. 1-26. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03052283	A2 andere Intervention
2.	NCT03161808	Rare CFTR Mutation Cell Collection Protocol (RARE). ClinicalTrials.gov. 0-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03161808	A2 andere Intervention
3.	NCT03227471	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03227471	
4.	NCT03506061	iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or N1303K CFTR. ClinicalTrials.gov. 9-04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03506061	A6 andere Studiendauer
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. 6-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 8-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 7-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03565692	A8 anderer Publikationstyp
9.	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients with W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03624101	A6 andere Studiendauer
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. 0-02. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-22.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04038047	
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. 8-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 9-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04056702	A8 anderer Publikationstyp
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. 1-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 8-28. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 2-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 2-17. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04183790	
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. 6-19. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 5-04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 8-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04378153	A2 andere Intervention
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. 1-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04509050	A8 anderer Publikationstyp
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. 2-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04530383	A8 anderer Publikationstyp
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. 1-19. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 1-11. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04545515	A1 andere Population
26.	NCT04599465	A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) on	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects With Abnormal Glucose Metabolism. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04599465	Population
27.	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 9-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04602468	A8 anderer Publikationstyp
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. 6-11. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04613128	A1 andere Population
29.	NCT04618185	Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3: Evaluation of Triple Combination Therapy.. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 1-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04684823	A2 andere Intervention
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. 7-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04702360	A1 andere Population
32.	NCT04732910	CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04732910	A8 anderer Publikationstyp
33.	NCT04798014	Home-Reported Outcomes in People With Cystic Fibrosis (CF) Taking Highly Effective Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-26. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04798014	A8 anderer Publikationstyp
34.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 5-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04840862	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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. 6-30. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04923464	A8 anderer Publikationstyp
36.	NCT04940533	Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04940533	A4 andere Endpunkte
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. 0-12. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04969224	A1 andere Population
38.	NCT04970225	Functional and Phenotypic Characteristics of Blood Neutrophils in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04970225	A8 anderer Publikationstyp
39.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children with CF Initiating Trikafta Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994301	A1 andere Population
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. 9-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 0-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05076149	A3 andere Vergleichstherapie
42.	NCT05111145	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05111145	
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. 1-17. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05153317	A7 anderer Studienstatus
44.	NCT05200429	Canadian Observational Study Evaluating the Long-term IMPACT of CFTR (Can-IMPACT CF). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05200429	A8 anderer Publikationstyp
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. 3-31. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05249322	A8 anderer Publikationstyp
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. 5-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 1-10. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05279040	A1 andere Population
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. 3-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05295524	A8 anderer Publikationstyp
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. 1-23. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05331183	A7 anderer Studienstatus
50.	NCT05392855	Symptom Based Performance of Airway Clearance Therapy After Starting Highly Effective CFTR Modulator	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy for Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05392855	Intervention
51.	NCT05517655	BEGIN Novel ImagiNG Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05517655	A8 anderer Publikationstyp
52.	NCT05519020	Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519020	A8 anderer Publikationstyp
53.	NCT05526027	Real-world Efficacy and Safety of CFTR Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 2-30. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05576324	A8 anderer Publikationstyp
55.	NCT05599230	Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05599230	A1 andere Population
56.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 4-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05699148	A1 andere Population
58.	NCT05726994	Volatilomic Approaches for the Study of CFTR Modulators. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05726994	A8 anderer Publikationstyp
59.	NCT05740618	Effect of Bronchitol on Mucociliary Clearance in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulator Treated Patients With Cystic Fibrosis With	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Moderate to Severe Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05740618	
60.	NCT05743946	Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ClinicalTrials.gov. 4-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05743946	A6 andere Studiendauer
61.	NCT05752019	TAAI Erasmus Research Initiative to Fight CF: Monitoring Inflammation in CF Lung Disease Into a New Era. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05752019	A8 anderer Publikationstyp
62.	NCT05818319	Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05818319	A8 anderer Publikationstyp
63.	NCT05822102	Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05822102	A8 anderer Publikationstyp
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. 6-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/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. 3-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05896488	A4 andere Endpunkte
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. 9-13. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05937815	A1 andere Population
67.	NCT06072365	Evaluation of the Change in Caloric Intake Before and 12 Months After the Initiation of Treatment With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, in Patients With Cystic Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06072365	
68.	NCT06184763	Evolution of the 6-minute Walk Test in Patients Treated With ELEXACAFITOR / TEZACAFITOR / IVACAFITOR. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06184763	A1 andere Population
69.	NCT06191640	Sinus Disease in Young Children With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191640	A7 anderer Studienstatus
70.	NCT06197490	Renal Impact of KAFTRIO in Mucoviscidose Population. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06197490	A1 andere Population
71.	NCT06284577	Probiotic Supplementation, Quality of Life and Gut Health in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06284577	A2 andere Intervention
72.	NCT06296394	Health Outcomes of Parents With Cystic Fibrosis-Aim 2. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06296394	A2 andere Intervention
73.	NCT06302270	Monitoring of Women and Children Exposed to the Combination of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor During Bregnancy and Through Mother's Own Milk.. ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06302270	A7 anderer Studienstatus
74.	NCT06331000	DIATRIM : Effect of One Year Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Treatment on Glucose Tolerance Abnormalities in Adult Patients With Cystic Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06331000	A7 anderer Studienstatus
75.	NCT06350461	A Master Protocol to Test the Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy - Hypertonic Saline. ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350461	A2 andere Intervention
76.	NCT06350474	A Master Protocol to Test the Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy - Dornase Alfa (Dnase). ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350474	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77.	NCT06356246	Oral Health Status of Cystic Fibrosis Patients. An Online Survey in Collaboration With the Vaincre la Mucoviscidose Patient Association.. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06356246	A1 andere Population
78.	NCT06370962	Overview of Circadian Rhythm Disorders in Children With Cystic Fibrosis in the Era of CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Modulators. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06370962	A7 anderer Studienstatus
79.	NCT06457451	Impact d'un Programme coordonné diététique-activité Physique adaptée Sur le Pourcentage de Masse Maigre d'Adultes Atteints de Mucoviscidose traités Par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor : Essai contrôlé randomisé Multicentrique. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06457451	A2 andere Intervention
80.	NCT06460506	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 Months of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06460506	A7 anderer Studienstatus
81.	NCT06507956	Physical Activity Profile and Sedentary Behaviour in Adults with Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-17. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06507956	A7 anderer Studienstatus
82.	NCT06587126	Assessing the Feasibility of Home Nighttime Cough Monitoring in Children with Cystic. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06587126	A2 andere Intervention
83.	NCT06683092	Restarting Triple Therapy With Robust Monitoring for Adverse Events (RETRIAL). ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06683092	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
84.	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000797-11	A2 andere Intervention
85.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000183-28	
86.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89	A1 andere Population
87.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000185-11	A1 andere Population
88.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001695-38	A1 andere Population
89.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004652-38	A1 andere Population
90.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002835-76	A1 andere Population
91.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000833-37	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2019-000833-37	
92.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001735-31	A1 andere Population
93.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001827-11	A1 andere Population
94.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003554-86	A1 andere Population
95.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003455-11	A1 andere Population
96.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002251-38	A1 andere Population
97.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001404-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
98.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003170-44	A1 andere Population
99.	2021-001628-16	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16	A1 andere Population
100.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000712-31	A1 andere Population
101.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000694-85	A3 andere Vergleichstherapie
102.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004885-21	A1 andere Population
103.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002239-31	A7 anderer Studienstatus
104.	2021-005320-38	A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38	Population
105.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33	A7 anderer Studienstatus
106.	2020-005224-12	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005224-12	A8 anderer Publikationstyp
107.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005930-40	A2 andere Intervention
108.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000476-18	A6 andere Studiendauer
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
109.	EUCTR2017-000797-11-BE	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-BE	A2 andere Intervention
110.	EUCTR2017-000797-11-NL	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000797-11-NL	A2 andere Intervention
111.	NCT03506061	iPS Cell Response to CFTR Modulators: Study of Trikafta in CF Patients Carrying Partial Function Mutations or	A6 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		N1303K CFTR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	Studiendauer
112.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	A1 andere Population
113.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525548	A1 andere Population
114.	EUCTR2018-000184-89-GB	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000184-89-GB	A1 andere Population
115.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525574	A1 andere Population
116.	EUCTR2018-000185-11-CZ	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-CZ	A1 andere Population
117.	EUCTR2018-000185-11-DE	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. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-DE	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		R2018-000185-11-DE	
118.	EUCTR2018-000185-11-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 Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-GB	A1 andere Population
119.	EUCTR2018-000185-11-SE	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. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000185-11-SE	A1 andere Population
120.	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients with W1282X Premature Termination Codon Mutations. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624101	A6 andere Studiendauer
121.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691779	A1 andere Population
122.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043806	A1 andere Population
123.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004652-38-IE	A1 andere Population
124.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056702	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		4056702	
125.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058210	A1 andere Population
126.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000833-37-GB	A1 andere Population
127.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105972	A1 andere Population
128.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001735-31-GB	A1 andere Population
129.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183790	A1 andere Population
130.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001827-11-GB	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
131.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353817	A1 andere Population
132.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003554-86-DE	A1 andere Population
133.	NCT04362761	A Phase 3b Open-label Extension Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362761	A1 andere Population
134.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-DE	A1 andere Population
135.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003455-11-GB	A1 andere Population
136.	NCT04509050	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants and Young Children (BEGIN Study). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04509050	A8 anderer Publikationstyp
137.	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: 28.02.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	
138.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB	A1 andere Population
139.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599465	A1 andere Population
140.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003170-44-BE	A1 andere Population
141.	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602468	A8 anderer Publikationstyp
142.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684823	A2 andere Intervention
143.	NCT04732910	CFTR Biomarker Studie Bei Patient*Innen Mit Mukoviszidose Und CFTR-Modulatortherapie. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732910	A8 anderer Publikationstyp
144.	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	
145.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923464	A8 anderer Publikationstyp
146.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969224	A1 andere Population
147.	NCT04994301	Lung T1 MRI Assessments of Children With CF Initiating Trikafta Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994301	A1 andere Population
148.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033080	A1 andere Population
149.	EUCTR2021-000694-85-NO	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-NO	A3 andere Vergleichstherapie
150.	EUCTR2021-000694-85-SE	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.	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-SE	
151.	NCT05111145	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111145	A1 andere Population
152.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153317	A7 anderer Studienstatus
153.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05274269	A1 andere Population
154.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-DE	A1 andere Population
155.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005320-38-ES	A1 andere Population
156.	NCT05279040	Long-term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) on Exertional Symptoms, Exercise Performance, Ventilatory Responses, and Body Composition in Adults With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05279040	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		5279040	
157.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05295524	A8 anderer Publikationstyp
158.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183	A7 anderer Studienstatus
159.	EUCTR2021-005914-33-DE	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005914-33-DE	A7 anderer Studienstatus
160.	NCT05519020	Exploring Adherence to Preventative Inhaled Therapy and Outcomes for People With Cystic Fibrosis Who Take Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519020	A8 anderer Publikationstyp
161.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576324	A8 anderer Publikationstyp
162.	NCT05599230	Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599230	A1 andere Population
163.	NCT05675592	Linking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor to Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675592	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
164.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699148	A1 andere Population
165.	NCT05743946	Evaluating Trikafta for the Treatment of Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFBE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946	A6 andere Studiendauer
166.	NCT05818319	Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05818319	A8 anderer Publikationstyp
167.	NCT05822102	Simultaneous quantification of Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquid chromatography. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822102	A8 anderer Publikationstyp
168.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05882357	A1 andere Population
169.	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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05937815	A1 andere Population
170.	NCT06072365	Evaluation of the Change in Caloric Intake Before and 12 Months After the Initiation of Treatment With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, in Patients With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06072365	A1 andere Population
171.	NCT06184763	Evolution of the 6-minute Walk Test in Patients Treated With ELEXACAFITOR / TEZACAFITOR / IVACAFITOR.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06184763	
172.	NCT06191640	Sinus Disease in Young Children With Cystic Fibrosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06191640	A7 anderer Studienstatus
173.	NCT06197490	Renal Impact of KAFTRIO in Mucoviscidose Population. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06197490	A1 andere Population
174.	NCT06302270	Monitoring of Women and Children Exposed to the Combination of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor During Bregnancy and Through Mother's Own Milk.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06302270	A7 anderer Studienstatus
175.	NCT06331000	DIATRIM : Effect of One Year Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Treatment on Glucose Tolerance Abnormalities in Adult Patients With Cystic Fibrosis.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06331000	A7 anderer Studienstatus
176.	NCT06457451	Impact d'un Programme coordonné diététique-activité Physique adaptée Sur le Pourcentage de Masse Maigre d'Adultes Atteints de Mucoviscidose traités Par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor : Essai contrôlé randomisé Multicentrique. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06457451	A2 andere Intervention
177.	NCT06460506	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 Months of Age and Older. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06460506	A7 anderer Studienstatus
178.	EUCTR2020-005224-12-NL	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study - Kaftac. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005224-12-NL	A8 anderer Publikationstyp
179.	ACTRN12623000	BEAT CF PEx ETI Observations Substudy - collecting information to assess the effect of commencement of ETI	A8 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	595617	therapy, in children aged 6-11 years old, on outcomes including lung function, nutrition, and (CF) related quality of life.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000595617	Publikationstyp
180.	ACTRN12623001136695	Organoid Guided N-of-1 (ORIGIN-1) Trial: A phase 4 study to investigate whether people with CF with rare CFTR mutations who have an in vitro response to Trikafta will also have a clinically meaningful response to Trikafta versus placebo. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623001136695	A6 andere Studiendauer
181.	ACTRN12624000146594	Assessment of regional lung ventilation via X-ray velocimetry (XV) imaging following the commencement of ETI (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) treatment in children with cystic fibrosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624000146594	A7 anderer Studienstatus
182.	ACTRN12624001185550	Pancreatic, nutritional and clinical outcomes in children 0-5 years with cystic fibrosis during the first 2 years of CFTR modulator therapy (PaNC): a multicentre prospective observational study.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624001185550	A7 anderer Studienstatus
183.	CTIS2024-513754-29-00	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 (VX21-121-105) - VX21-121-105. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-513754-29-00	A2 andere Intervention
184.	CTIS2024-515606-90-00	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 - VX20-445-112. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515606-90-00	A7 anderer Studienstatus
185.	CTIS2024-515637-14-00	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 - VX21-445-125. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515637-14-00	
186.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862	A8 anderer Publikationstyp
187.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14081521	A1 andere Population
188.	ISRCTN72529591	The changes in sputum and plasma proteome in response to CFTR therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72529591	A8 anderer Publikationstyp
189.	NCT05422222	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. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05422222	A2 andere Intervention
190.	NL-OMON47700	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis - VX16-445-001. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47700	A1 andere Population
191.	NL-OMON52206	Pharmacokinetics of tezacaftor-ivacaftor (Symkevi) and elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Kaftrio) treatment in children with Cystic Fibrosis - SYM-CF. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52206	A1 andere Population
192.	NL-OMON52229	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study - Kaftac. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52229	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	NL-OMON56478	Getting insight in the exposure effect relationship of Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis - The exposure effect relationship of ETI treatment in pwCF. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON56478	A1 andere Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und weitere Untersuchungen

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 4-154 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 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX21-445-124

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: - Beurteilung der Wirksamkeit und PD von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Sekundäre Ziele: - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im Studienprotokoll: Version 1.1 IT, 06.04.2022, Italien - Zu den Ausschlusskriterien wurde eine Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Prüfpräparats oder des Placebos hinzugefügt. - Es wurde festgelegt, dass Blutproben für explorative RNA- und Proteinanalysen nur bei Patientinnen und Patienten entnommen werden, die beim Screening ≥ 22 kg wiegen. - Anhang B wurde hinzugefügt, um die bei jeder Studienvisite zu entnehmenden Blutprobenmengen zu spezifizieren. Version 2.0, 24.01.2022, Global (ohne Italien) - Hinzufügen von zusätzlichen Mutationen, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechen, in die Liste der qualifizierenden CFTR-Mutationen - Zur Anpassung an die gestiegene Anzahl der in Frage kommenden qualifizierenden CFTR-Mutationen wurde die maximale Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten CFTR-Mutation, die in die Studie aufgenommen werden können, verringert. - Es wurde festgelegt, dass Blutproben für explorative RNA- und Proteinanalysen nur bei Patientinnen und Patienten entnommen werden, die beim Screening ≥ 22 kg wiegen. Version 3.0, 21.04.2023, Global (mit Italien) - Der maximale qualifizierende FEV₁%-Wert wurde von 90% auf 100% erhöht. - Es wurde festgelegt, dass bis zu 10% der Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁%-Screeningwert von $>90\%$ und $\leq 100\%$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgenommen werden können (etwa 27 Patientinnen und Patienten). • Änderungen aus Version 1.1 (IT) wurden eingearbeitet, einschließlich des Ausschlusskriteriums „Überempfindlichkeit in der Anamnese“ und des Anhangs zur Angabe der Blutprobenmengen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung durch die Patientin oder den Patienten (oder einen gesetzlich ernannten und bevollmächtigten Vormund der Patientin oder des Patienten) 2. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung der geplanten Visiten, des Behandlungsplans, der Studienbeschränkungen, der Labortests, der Richtlinien zur Empfängnisverhütung (falls zutreffend) und anderer Studienabläufe • Für Personen <18 Jahre: Nach Einschätzung der Prüffürstin oder des Prüfarztes waren die Eltern oder Erziehungsberechtigten in der Lage, die Anforderungen, Einschränkungen und Anweisungen des Prüfplans zu verstehen und waren in der Lage sicherzustellen, dass die Patientin oder der Patient sich an die Studienprozesse halten kann und voraussichtlich die Studie abschließen würde. 3. Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 4. Patientinnen und Patienten, die eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechende Mutation im CFTR-Gen (RF-ähnliche Mutationen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H; MF-ähnliche Mutationen: G85E, R347P, L1077P, M1101K) und keine der ausschließenden Mutationen (F508del, R117H, G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) aufweisen 5. Patientinnen und Patienten mit stabiler CF-Erkrankung zu Randomisierung nach Einschätzung der Prüffürstin oder des Prüfarztes 6. Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁% ≥40% und ≤100% des für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorhergesagten Normalwerts unter Verwendung der Gleichungen der GLI, wie bei der Spirometrie festgelegt, beim Screening 7. Patientinnen und Patienten, die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken Ausschlusskriterien: 1. Erkrankungen oder klinische Zustände in der Vorgeschichte, die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Verabreichung von Studienmedikamenten an die Patientinnen oder Patienten darstellen könnten. Dies schließt Folgendes ein, ist aber nicht darauf beschränkt: • Anamnese einer Allergie, Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Prüfpräparats (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tablette oder Ivacaftor-Tablette) oder Placebo, einschließlich der Hilfsstoffe • Klinisch signifikante Leberzirrhose mit oder ohne portale Hypertension • Transplantation eines festen Organs oder hämatologische Transplantation • Nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate • Krebserkrankung, außer Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzell-Hautkrebs und Zervixkarzinom in situ im Stadium 0 (alle 3 ohne Rezidiv in den letzten fünf Jahren) 2. Klinisch bedeutsame Laboranomalien beim Screening, die die Beurteilung der Studie beeinträchtigen oder ein unangemessenes Risiko für die Patientin oder den Patienten darstellen würden (nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes) 3. Einer der folgenden abnormen Laborwerte beim Screening: • Hämoglobin <10 g/dL • Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN • AST, ALT, GGT oder ALP $\geq 3 \times$ ULN • Abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 50 mL/min/1,73 m² (berechnet nach der „Modification of Diet in Renal Disease Study) für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre und ≤ 45 mL/min/1,73 m² (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) für Patientinnen und Patienten <18 Jahre 4. Eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, PEx oder eine Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) für eine sino-pulmonale Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments) 5. Lungeninfektion mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstatus einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine positive Kultur angelegt wurde, wendet die Prüffärztin oder der Prüfarzt die folgenden Kriterien an, um

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		festzustellen, ob die Patientin oder der Patient frei von Infektionen mit solchen Organismen ist: • Bei der Patientin oder dem Patienten wurde innerhalb der letzten zwölf Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung keine positive Atemwegskultur für diese Organismen gefunden. • Die Patientin oder der Patient hatte mindestens zwei Atemwegskulturen mit negativem Befund für solche Organismen innerhalb der letzten zwölf Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung, wobei die erste und die letzte Kultur mindestens drei Monate auseinander liegen müssen und die letzte Kultur innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung. 6. Eine akute Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der CF steht (z. B. Gastroenteritis), innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (Tag 1) 7. Laufende oder frühere Teilnahme an einer Arzneimittelstudie innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening • Vor dem Screening muss eine Washoutperiode von fünf terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Studienmedikaments oder 28 Tage, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, verstrichen sein. • Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn die örtlichen Vorschriften dies erfordern. 8. Schwangere oder stillende Frauen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zur Screening-Visite und zur Tag 1-Visite vorweisen. 9. Einnahme von nicht erlaubten Medikamenten innerhalb des angegebenen Zeitraums vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 10. Die Patientin oder der Patient oder nahe Verwandte der Patientin oder des Patienten sind der (Sub)-Prüfärztin oder (Sub-)Prüfarzt, Forschungsassistentin oder Forschungsassistent, Apothekerin oder Apotheker, Studienkoordinatorin oder Studienkoordinator oder sonstiges Personal, dass direkt an der Durchführung der Studie beteiligt ist. Erwachsene (im Alter von 18 Jahren oder älter), die mit einer Mitarbeiterin oder einem Mitarbeiter der Studie verwandt sind, können jedoch an der Studie teilnehmen, sofern • die erwachsene Person getrennt von dem Studienpersonal lebt und nicht bei ihm oder ihr wohnt, und • die erwachsene Person an der Studie an einem anderen Standort als demjenigen teilnimmt, an dem das Familienmitglied beschäftigt ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 84 Zentren in Europa und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienarm 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) • Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und < 30 kg: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 37,5 mg/25 mg/50 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 75 mg • Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre bzw. < 12 Jahre und ≥ 30 kg: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 150 mg Für die Bestimmung der Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzw. Ivacaftor wurde das Gewicht der Patientinnen und Patienten zu Tag 1 herangezogen. Patientinnen und Patienten erhalten während der gesamten Behandlungsphase dieselbe Dosis, unabhängig von Änderungen des Gewichts oder des Alters. Studienarm 2: Placebo • jeweils Placebo-Tablette, oral (Anzahl/Gabe analog Studienarm 1)
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	Primärer Endpunkt: • Absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline bis Woche 24 Sekundäre Endpunkte: • Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline bis Woche 24 • Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R von Baseline bis Woche 24 • Absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24 • Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie Andere Endpunkte: - Absolute Veränderung des BMI z-Score (Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre) von Baseline zu Woche 24 - Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Score (Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre) von Baseline zu Woche 24 - Pharmakokinetische (PK) Plasmaparameter einschließlich Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor und relevante Metaboliten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bzgl. des primären Endpunkts (Absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline bis Woche 24) bestimmt. Die zu prüfende primäre Nullhypothese war, dass die mittlere absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline bis Woche 24 für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dieselbe ist, wie unter der Behandlung mit Placebo. Die Nullhypothese wurde zu einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Unter der Annahme einer Standardabweichung innerhalb der Gruppen von 9 Prozentpunkten und einer Abbruchrate von 10% in Woche 24 wurde eine Gesamtstichprobengröße von 270 Patientinnen und Patienten (180 Patientinnen und Patienten in der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Gruppe und 90 Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe) auf der Grundlage eines zweiseitigen 2-Stichproben t-Tests auf einem Signifikanzniveau von 0,05 auf einer Power von etwa 90% geschätzt, um einen Unterschied von 4,0 Prozentpunkten bei der mittleren absoluten Veränderung des FEV₁% von Baseline bis Woche 24 zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter computergenerierte Randomisierungs-codes
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1. Stratifizierung nach:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- FEV₁% bestimmt während Screening-Phase (<70 versus ≥70) - Alter bestimmt am Tag der Screening-Visite (<18 Jahre versus ≥18 Jahre) und - CFTR-Mutationsgruppe (enthält ≥1 RF-ähnliche Mutation versus enthält keine RF-ähnliche Mutation)
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	Randomisierung mittels eines interaktiven Web- oder Sprachdialogsystems (interactive web or voice response system; IXRS)
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?	Die Randomisierungscodes wurden von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter erstellt. Die Studienbiostatistikerin oder der Studienbiostatistiker von Vertex überprüft und genehmigt die Erstellung der endgültigen Randomisierungsliste, die von einer designierten unverblindeten Biostatistikerin oder einem designierten unverblindeten Biostatistiker, die oder der nicht Mitglied des Studiendurchführungsteams ist, überprüft und genehmigt wird.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patientinnen und Patienten (und ihre Eltern/Betreuerinnen oder Betreuer/ Begleitpersonen), das Studienpersonal und Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Vertex-Studien-Teams waren verblindet mit Ausnahme des spezifischen Studienpersonals, das in Abschnitt 10.7.1. des Protokolls der Studie VX21-445-124 aufgelistet wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht. In beiden Studienarmen wurde zudem die gleiche Anzahl an Filmtabletten pro Tag verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Generelle Erwägungen Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patientinnen und Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max. Kategoriale Variablen werden unter Verwendung der Anzahl und des prozentualen Anteiles zusammengefasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurde. Die absolute Veränderung von Baseline wird berechnet als Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert. Die relative Veränderung von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert)/Baseline-Wert. Die TE-Periode umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder dem Datum des Abschlusses der Studienteilnahme, je nachdem, was zuerst eintritt. Ungeplante Visiten: Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen: • In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster, • Bei der Ableitung der Baseline und der letzten on-treatment-Messung • Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen • Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patientinnen und Patienten, sofern zutreffend Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. Ausreißer: Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben. Analysepopulationen Das All Subjects Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden oder Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet, sofern nicht anders angegeben. Das Full Analysis Set umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine der vorgesehenen Mutationen aufweisen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Demografie, der Baseline-Charakteristika, und für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte verwendet. In dieser Analyse werden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer randomisierten Behandlungsgruppe analysiert, sofern nicht anders angegeben. Das Safety Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet. In dieser Analyse werden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, sofern nicht anders angegeben. Wenn eine Patientin oder ein Patient sowohl Placebo als auch das Studienmedikament erhalten hat, wird die Patientin oder der Patient für die Analysen des Safety Sets dem Behandlungsarm des Studienmedikaments zugeordnet. Analysemethoden Die Analyse des primären Endpunktes der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 24 erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Visite, Behandlung und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie den Baseline-Wert des primären Endpunktes, des Alters und den Genotyp als Kovariablen. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline bis Woche 24 wurde für die folgenden Subgruppen im FAS analysiert: • Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) • FEV₁% zu Baseline (<70, ≥70) • Geschlecht (männlich, weiblich)
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	Studienarm 1: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) a) 205 b) 205 (Safety Set) c) 205 (FAS) Studienarm 2: Placebo a) 102 b) 102 (Safety Set) c) 102 (FAS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Screening: 28 Tage • Behandlung: 24 Wochen • Safety-Follow-Up: 28 Tage • Studienbeginn: 09.05.2022 (Unterzeichnung der Einverständniserklärung der ersten geeigneten Patientin oder des ersten geeigneten Patienten) • Studienende: 05.07.2023 (letzte Patientin oder letzter Patient letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach Erreichen der vorgesehenen Behandlungsdauer beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

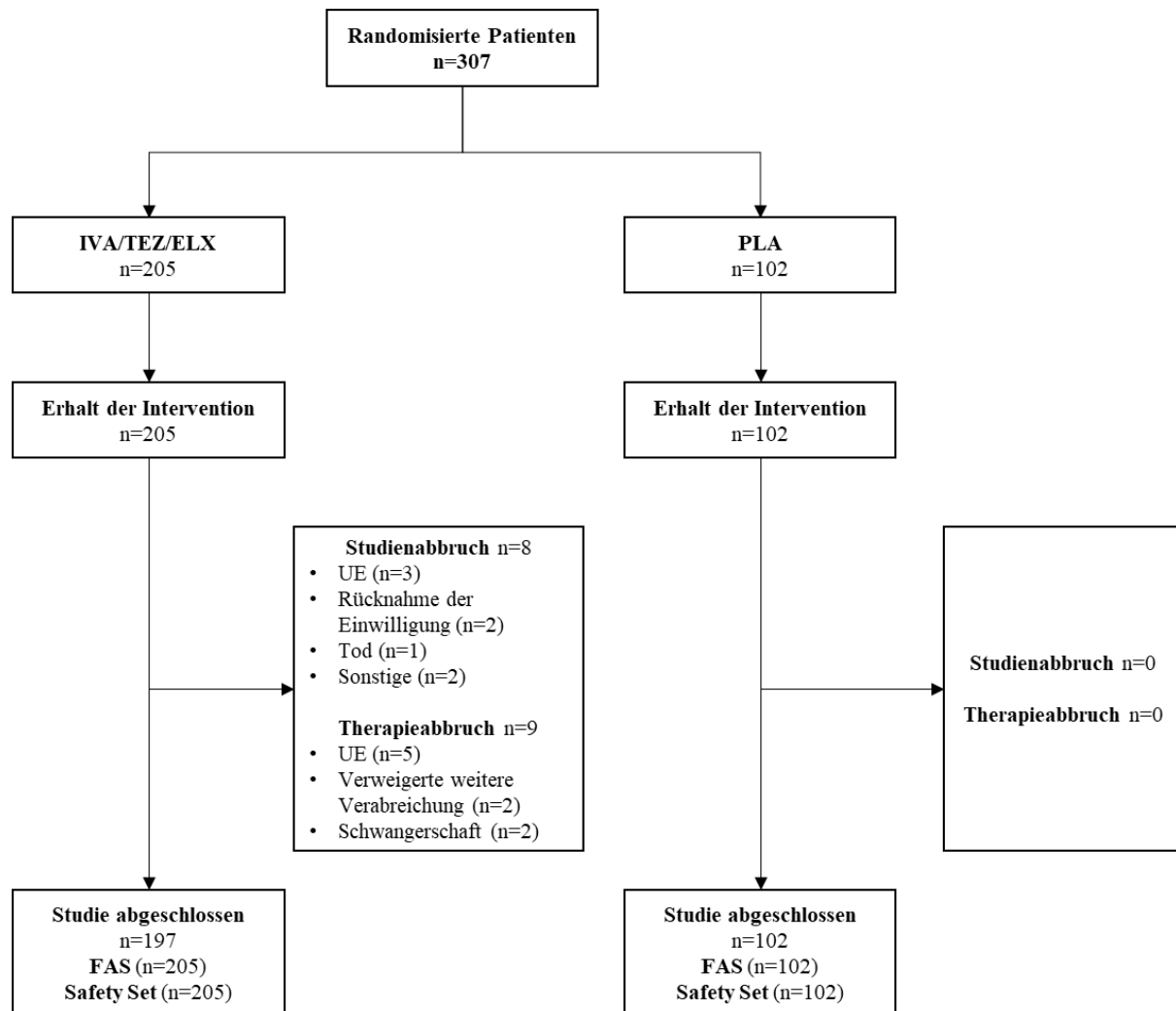


Abbildung 4-43: Flow-Chart der Studie VX21-445-124 – RCT

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX21-445-125 – weitere Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: - Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Sekundäre Ziele: - Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und PD von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie. Die Studie VX21-445-125 ist die Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124- Sie besteht aus 2 Teilen (Teil A und Teil B). nach Beendigung der 96-wöchigen Behandlungsphase in Teil A können die Patientinnen und Patienten die Behandlung in Teil B um weitere 96 Wochen verlängern.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im Studienprotokoll: Version 1.1 (IT), 25.08.2022, Italien - Es wurde festgelegt das Blutproben für explorative RNA- und Proteinanalysen nur bei Patientinnen und Patienten entnommen werden, die zu der jeweiligen Visite $\geq 19,3$ kg wiegen. Version 2.0, 05.12.2023 - Patientinnen und Patienten, die vorzeitig die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) abbrechen, müssen nicht mehr alle geplanten Studienvisiten zur Bewertung der Wirksamkeit abschließen. Die Aussage, dass diese Patientinnen und Patienten weiterhin verfolgt werden, es sei denn, sie ziehen ihre Einverständniserklärung zurück, wurde entfernt. Die Definition des Abschlusses der Studienteilnahme wurde vereinfacht. - Die Aussage, dass Patientinnen und Patienten nicht die Möglichkeit haben, die Entfernung ihrer Informationen aus den Studiendaten zu beantragen, wurde entfernt. Version 2.1 (IT), 05.12.2023, Italien - Patientinnen und Patienten, die vorzeitig die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) abbrechen, müssen nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mehr alle geplanten Studienvisiten zur Bewertung der Wirksamkeit abschließen. Die Aussage, dass diese Patientinnen und Patienten weiterhin verfolgt werden, es sei denn, sie ziehen ihre Einverständniserklärung zurück, wurde entfernt. Die Definition des Abschlusses der Studienteilnahme wurde vereinfacht. - Die Aussage, dass Patientinnen und Patienten nicht die Möglichkeit haben, die Entfernung ihrer Informationen aus den Studiendaten zu beantragen, wurde entfernt. Version 2.2, 28.02.2024 - Teil B wurde hinzugefügt, um die Langzeitsicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 96 Wochen hinaus zu bewerten. - Patientinnen und Patienten, die vorzeitig die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) abbrechen, sind nicht mehr verpflichtet, alle geplanten Studienvisiten zur Bewertung der Wirksamkeit durchzuführen. Die Aussage, dass diese Patientinnen und Patienten weiterhin beobachtet werden, sofern sie nicht ihre Einwilligung widerrufen, wurde entfernt. Die Definition der Beendigung der Studienteilnahme wurde vereinfacht. - Es wurde festgelegt das Blutproben für explorative RNA- und Proteinanalysen nur bei Patientinnen und Patienten entnommen werden, die zu der jeweiligen Visite $\geq 19,3$ kg wiegen. - Festlegung des Studienbeginns und des Studienendes.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Unterzeichnete Einverständniserklärung durch die Patientin oder den Patienten (oder einen gesetzlich ernannten und bevollmächtigten Vormund der Patientin oder des Patienten) - Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung der geplanten Visiten, des Behandlungsplans, der Studienbeschränkungen, der Labortests, der Richtlinien zur Empfängnisverhütung (falls zutreffend) und anderer Studienabläufe - Für Personen <18 Jahre: Nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers waren die Eltern oder Erziehungsberechtigten in der Lage, die Anforderungen, Einschränkungen und Anweisungen des Prüfplans zu verstehen und waren in der Lage sicherzustellen, dass die Patientin oder der Patient sich an die Studienprozesse halten kann und voraussichtlich die Studie abschließen würde. - Hat die Einverständniserklärung in der Vorgängerstudie nicht zurückgezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien: Teil A: • Hat die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der Studie VX21-445-124 abgeschlossen. • Hatte Unterbrechungen der Studienmedikation in der Studie VX21-445-124, aber alle geplanten Studienvisiten bis zur letzten geplanten Visite des Behandlungszeitraums der Studie VX21-445-124 abgeschlossen. Teil B: • Hat die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Teil A abgeschlossen. • Hatte Unterbrechungen der Studienmedikation in der Studie VX21-445-125 in Teil A, aber alle geplanten Studienvisiten bis zur letzten geplanten Visite des Behandlungszeitraums der Studie VX21-445-125 Teil A abgeschlossen. 5. Bereit, während der gesamten Studienteilnahme eine konstante CF-Behandlung (außer CFTR-Modulatoren gemäß Abschnitt 9.5) beizubehalten. Ausschlusskriterien: 1. Erkrankungen oder klinische Zustände in der Vorgeschichte, die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung von Studienmedikamenten an die Patientinnen oder Patienten darstellen könnten. • Vorgeschichte von Arzneimittelunverträglichkeit in der Studie VX21-445-124, die ein zusätzliches Risiko für die Patientinnen und Patienten darstellen würde (z.B. Patientinnen und Patienten mit einer Anamnese von Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)). • Schwangere oder stillende Frauen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zu Tag 1-Visite (Teil A und B) vorweisen. • Laufende Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (außer der Studie VX21-445-124). Die Teilnahme an einer nicht interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien, Registerstudien und Studien, die Blutentnahmen ohne Verabreichung eines Studienmedikaments erfordern), sowie Screening für weitere Vertex-Studien sind erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 81 Zentren in Europa und Kanada

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Da es sich um eine einarmiges Studiendesign ohne Kontrollgruppe handelt, erhalten alle Patientinnen und Patienten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Intervention. Dosierschema: Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre und < 30 kg: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 75 mg/50 mg/100 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 75 mg Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre bzw. < 12 Jahre und ≥ 30 kg: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 150 mg/100 mg/200 mg, Kombinationstablette, zwei Tabletten morgens oral einzunehmen und abends oral eine Tablette Ivacaftor 150 mg Für die Bestimmung der Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurde das Gewicht der Patientinnen und Patienten zu Teil A Tag 1 herangezogen. Wenn Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahre bei Studienbeginn weniger als 30 kg wiegen und anschließend bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten (ungeplante Visiten ausgeschlossen) mindestens 30 kg wiegen, wird die Dosis für den Rest der Studie auf die höhere Dosis von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) angepasst, beginnend mit der zweiten Visite, bei dem das Gewicht mindestens 30 kg beträgt. Die Einnahme der Studienmedikation sollte zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder einem Snack verabreicht werden. Bei der Visite in Woche 96 wird die morgendliche Dosis von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nicht verabreicht. Die letzte Dosis ist die Abenddosis, die am Tag vor der Visite verabreicht wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Behandlungsdauer in Teil A beträgt 96 Wochen, die Behandlungsdauer in Teil A beträgt ebenfalls 96 Wochen.
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	Primärer Endpunkt (Teil A und B): • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von UE, klinischen Laborwerten, EKG, Vitalzeichen und Pulsoxymetrie Sekundäre Endpunkte (nur Teil A): • Absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline • Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration von Baseline • Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R von Baseline • Absolute Veränderung des BMI von Baseline • Absolute Veränderung des Körpergewichts von Baseline • Anzahl der pulmonalen Exazerbationen Andere Endpunkte (nur Teil A): • Absolute Veränderung des BMI z-Score (Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) von Baseline • Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Score (Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) von Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Langzeitwirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). In dieser offenen Studie werden alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche die Studienbehandlung in der VX21-445-124 beendet haben und die Einschluss-/ Ausschlusskriterien erfüllen. Insgesamt sollen etwa 270 Patientinnen und Patienten an der Verlängerungsstudie VX21-445-125 teilnehmen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen können jederzeit nach Ermessen des Sponsors durchgeführt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend b) Nicht zutreffend c) Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Generelle Erwägungen Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patientinnen und Patienten (n), MW, SD, Median, Min und Max. Kategoriale Variablen werden unter Verwendung der Anzahl und des prozentualen Anteiles zusammengefasst. Baseline ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie VX21-445-124 erhoben wurde. Der Baseline-Wert der Studie VX21-445-124 wird für die Berechnung der absoluten und relativen Veränderung vom Ausgangswert für die Wirksamkeitsanalysen verwendet, sofern nicht anders angegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline für die Langzeitsicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhoben wurde (falls die Patientinnen und Patienten während der Studie VX21.445.124 mindestens eine Dosis von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhalten haben) oder vor der ersten Gabe des Studienmedikaments in der offenen Verlängerungsstudie VX21-445-125 (falls die Patientinnen oder Patienten während der Studie VX21-445-124 keine Dosis von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhalten haben). Der Baseline-Wert der Safety wird für die Sicherheitsanalysen verwendet, sofern nicht anders angegeben. Die absolute Veränderung von Baseline wird berechnet als Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert. Die relative Veränderung von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert) / Baseline-Wert. OL-Safety Periode umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder dem Datum des Abschlusses der Studienteilnahme, je nachdem, was zuerst eintritt. Die TE-Periode entspricht der OL-Periode. Ungeplante Visiten: Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen: 1. In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster. 2. Bei der Ableitung der Baseline 3. Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode 4. Bei der Auflistung patientenindividueller Daten, sofern zutreffend. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. Ausreißer: Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Multiplizität: Es wird keine Multiplizitätsanpassung vorgenommen, da kein Hypothesentest geplant ist, sofern nicht anders angegeben. Analysepopulationen Das Open-label All Subjects Set für Teil A und B umfasst alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Teil A oder Teil B. Diese Analysepopulation wird für Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet. Das Open-label Full Analysis Set für Teil A und Teil B ist definiert als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Teil A oder Teil B erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Zusammenfassung der demografischen Daten der Patientinnen und Patienten und der Baselinecharakteristika in Teil A und Teil B, sowie für die Wirksamkeitsanalysen in Teil A verwendet, sofern nicht anders angegeben. Das Open-label Safety Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet. Analysemethoden Die Analysen der absoluten Veränderung von Baseline der Endpunkte FEV₁%, Schweißchlorid-Konzentration, BMI, Gewicht und CFQ-R erfolgen mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Behandlung der Studie VX21-445-124, Visite und Interaktion aus Behandlung der Studie VX21-445-124 und Visite als feste Effekte und wird entsprechend den Hauptkovariaten adjustiert. Der geschätzte LS-Mittelwert mit einem zweiseitigen 95%-KI wird bei jeder Visite angegeben. Die Anzahl der pulmonalen Exazerbationen wird mit einem negativen Binomialregressionsmodell durchgeführt, wobei das Alter zu Screening (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre) und die CFTR-Mutationsgruppe MF-ähnliche Mutation vs. RF-ähnliche Mutation) als Kovariaten verwendet werden. Der Logarithmus der individuellen Analysezeitdauer der pulmonalen Exazerbationen wird im Modell als Offset behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich, weiblich) und nach begleitender Hormontherapie (ja, nein) war für den Hautausschlag (UE von besonderem Interesse) präspezifiziert.
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	a) 307 Patientinnen und Patienten wurden in die Studie VX21-445-124 randomisiert, 297 wurden in die Studie VX21-445-125 eingeschlossen b) 297 c) 297 Patientinnen und Patienten wurden in die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit eingeschlossen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiierung: 23.11.2022 Voraussichtliches Studienende: April 2027
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

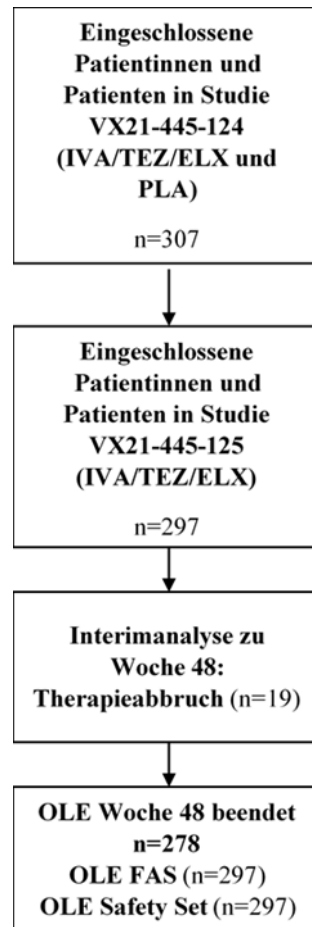


Abbildung 4-44: Flow-Chart der Studie VX21-445-125 – weitere Untersuchungen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX22-CFD-016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie ist es, im Rahmen des Behandlungsalltags die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit CF zu charakterisieren, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation und keine F508del-Mutation aufweisen. Für diese Studie werden verfügbare Daten der United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (US CFFPR) verwendet, einer etablierten Quelle für umfassende klinische Daten über die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit CF in den USA.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des US CFFPR Kein Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Protokolländerungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Es liegen Daten im US CFFPR vor. 2. Die Patientinnen und Patienten hatten eine ausgewählte Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen. 3. Es muss nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) während des Zeitraums, in dem die Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen werden, begonnen wurde. 4. Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 6 Jahre zum Indexdatum sein. 5. Die Patientinnen und Patienten hatten mindestens eine FEV₁%-Messung in den zwölf Monaten vor dem Indexdatum und mindestens eine FEV₁%-Messung, die mindestens vier Wochen nach dem Indexdatum stattfand. 6. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Baseline eine mittlere FEV₁% von $\geq 30\%$ und $\leq 100\%$ in den zwölf Monaten vor dem Indexdatum.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: 1. Die Patientin oder der Patient hatte eine Lungentransplantation vor dem Indexdatum. 2. Teilnahme an einer Arzneimittelstudie oder Erhalt eines Prüfpräparats während der Vor- und Nachbeobachtungszeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Daten des US CFFPR werden für alle Analysen verwendet.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im Real-World-Setting. Als Datenbasis diente das US CFFPR. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten, die Visitenfrequenz und das Monitoring wurde über die übliche klinische Routine des Zentrums bestimmt. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach ihrem medizinischen Ermessen und gemäß dem Versorgungsstandard. Alle Behandlungen und Tests wurden nach dem Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes und der Patientin oder des Patienten durchgeführt. Die medikamentöse Behandlung erfolgte gemäß der Zulassung, wie von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt verschrieben. Die Datenerhebung im Rahmen dieser Studie hatte nicht zum Ziel, Behandlungsentscheidungen zu beeinflussen. Visiten, Untersuchungen oder Labortests waren im Rahmen dieser Studie nicht vorgeschrieben.
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	Primärer Endpunkt: • Veränderung des FEV₁% von Baseline Sekundäre Endpunkte: • Veränderung des Körpergewichts von Baseline • Veränderung des Körpergewicht z-Score von Baseline • Veränderung des BMI von Baseline • Veränderung des BMI z-Score von Baseline Andere Endpunkte: • Rate der pulmonalen Exazerbationen der Prä-Initiierungsphase und der Follow-Up Phase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt. Die genaue Studiengröße ist von der Verwendung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der klinischen Routinepraxis abhängig. Aber auf Grundlage der geschätzten Anzahl von Patientinnen und Patienten mit CF, die die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgewählten Mutationen im CFTR-Gen aufweisen, für die von der FDA eine Zulassung vorliegt und die voraussichtlich im US CFFPR aufgenommen werden, wird die Stichprobengröße voraussichtlich auf 364 Patientinnen und Patienten geschätzt. In die Studie werden alle Patientinnen und Patienten aufgenommen, die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind und deren Behandlungsbeginn mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Zeitraum vom 21.10.2019 bis 01.12.2022 liegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse ist mit den Daten zum 31.12.2021 geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend b) Nicht zutreffend c) Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Generelle Erwägungen: Alle Analysen werden in Form von deskriptiver Statistik berichtet. Es werden keine statistischen Hypothesentests durchgeführt. Alle präspezifizierten Analysen umfassen alle CFTR-Mutationen. Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Beobachtungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min), Maximum (max) und 95%-Konfidenzintervall (KI). Es wird jeweils der Wert zu Baseline berichtet, der Wert nach Baseline und Veränderung im Vergleich zu Baseline (Differenz zwischen Wert zu Baseline und Wert nach Baseline). Kategoriale Variablen werden unter Verwendung der Anzahl und des prozentualen Anteils mit 95%-KI zusammengefasst. Die Prä-Initiierungsphase ist definiert als zwei Jahre vor Beginn der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Behandlung (Indexdatum) für jede Patientin und jeden Patienten basierend auf den vorhandenen Registerdaten. Liegen keine Daten außerhalb des Zwei-Jahres-Zeitraums vor dem Indexdatum vor, dann erstreckt sich die Prä-Initiierungsphase ab der ersten Begegnung innerhalb des Zwei-Jahres-Zeitraums bis zum Indexdatum. Liegen für eine Patientin oder einen Patienten Daten außerhalb des Zwei-Jahres-Zeitraums vor dem Indexdatum vor, dann erstreckt sich die Prä-Initiierungsphase auf zwei Jahre vor dem Indexdatum. Für die Endpunkte FEV₁%, BMI, Gewicht und assoziierte z-Scores, wird das Baseline-Jahr definiert als zwölf Monate unmittelbar vor dem Indexdatum. Das Baseline-Jahr wird genutzt, um den Baseline-Wert für FEV₁%, BMI, Körpergewicht und assoziierte z-Scores zu definieren. Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen wird die Prä-Initiierungsphase unterteilt in prä-pandemische Baseline Phase und pandemische Baseline Phase mit dem 13.03.2020 als Stichtag zwischen den beiden Phasen. Die Follow-Up Phase wird definiert als das Datum der ersten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Behandlung (Indexdatum) bis zum 31.12.2022. Fehlende Werte werden nicht imputiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausreißer: Sofern nicht anders angegeben, werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um statistische Ausreißer zu erkennen oder zu beseitigen. Analysemethoden: Kontinuierliche Variablen: Für den Endpunkt FEV₁% ist der Baseline-Wert für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller klinischen FEV₁%-Messungen, die während dem Baseline-Jahr, d. h. bis zu zwölf Monate vor Initiierung der Therapie, aufgezeichnet wurden. Der Post-Baseline-Wert ist definiert als der Durchschnitt aller klinischen FEV₁%-Messungen, die innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum aufgezeichnet wurden. Die Messungen am Tag des Behandlungsbeginns werden nicht in die Ableitung der Baseline einbezogen. Die FEV₁%-Messungen innerhalb der vier Wochen unmittelbar nach dem Indexdatum werden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt. Für den BMI, das Gewicht und die zugehörigen z-Scores ist der Baseline-Wert definiert als die letzte verfügbare Messung unmittelbar vor dem Indexdatum. Der Post-Baseline-Wert ist definiert als die letzte verfügbare Messung während der 12-monatigen Nachbeobachtung nach dem Indexdatum. Patientinnen und Patienten mit einem Post-Baseline-Wert von sechs Monaten unmittelbar nach dem Indexdatum werden ausgeschlossen. Kategoriale Variablen: Pulmonale Exazerbationen sind definiert durch den Nachweis einer CF-Behandlungsphase aufgrund von pulmonalen Exazerbationen. Der Nachweis einer CF-Behandlungsphase ist definiert als eine Aufzeichnung über den Einsatz von i. v. Antibiotika zu Hause oder im Krankenhaus. Die expositionsadjustierte Ereignisrate der pulmonalen Exazerbation wird für den Zeitraum vor der Pandemie, den Zeitraum während der Pandemie und der Follow-Up Phase getrennt geschätzt. Die expositionsadjustierte Ereignisrate für jeden Zeitraum wird durch die Gesamtzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller in Frage kommender Patientinnen und Patienten berechnet. Patientinnen und Patienten, die keine prä-pandemische Baseline Phase haben, tragen nicht zur Schätzung der Ereignisrate für die prä-pandemische Baseline Phase bei. Ebenso tragen Patientinnen und Patienten, die keine pandemische Baseline Phase haben, nicht zur Schätzung der Ereignisrate für die pandemische Baseline Phase bei.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden ad-hoc für den Endpunkt FEV₁% durchgeführt, um die folgenden Subgruppen zu bewerten: • Vorangegangene Behandlung mit einem CFTR-Modulator (jegliche andere Behandlung mit CFTR-Modulatoren mit Ausnahme von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor] vor dem Indexdatum) • Nach Einzelmutationen (für Mutationen, bei denen die Anzahl der Patientinnen und Patienten ≥ 5 war)
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	a) Nicht zutreffend, es fand keine Randomisierung statt. In dem Register gab es 34.567 Patientinnen und Patienten mit CF in dem relevanten Zeitraum (Oktober 2019 bis Dezember 2022). Davon hatten 2476 Patientinnen und Patienten eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen. b) 948 Patientinnen und Patienten mit Nachweis der Behandlungsinittierung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in dem relevanten Beobachtungszeitraum c) 422 Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (≥ 6 Jahre zum Indexdatum; mindestens eine FEV₁%-Messung in den zwölf Monaten vor dem Indexdatum und mindestens eine FEV₁%-Messung, die mindestens vier Wochen nach dem Indexdatum stattfand; mittlere FEV₁% von $\geq 30\%$ und $\leq 100\%$ in den zwölf Monaten vor dem Indexdatum)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Flow-Chart zum Einschluss der Patientinnen und Patienten siehe Abbildung 4-45
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Indexdatum: 21.10.2019 bis 01.12.2022 Prä-Initiierungsphase: Bis zu zwei Jahre vor dem Indexdatum Follow-Up Phase: Indexdatum bis 31.12.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

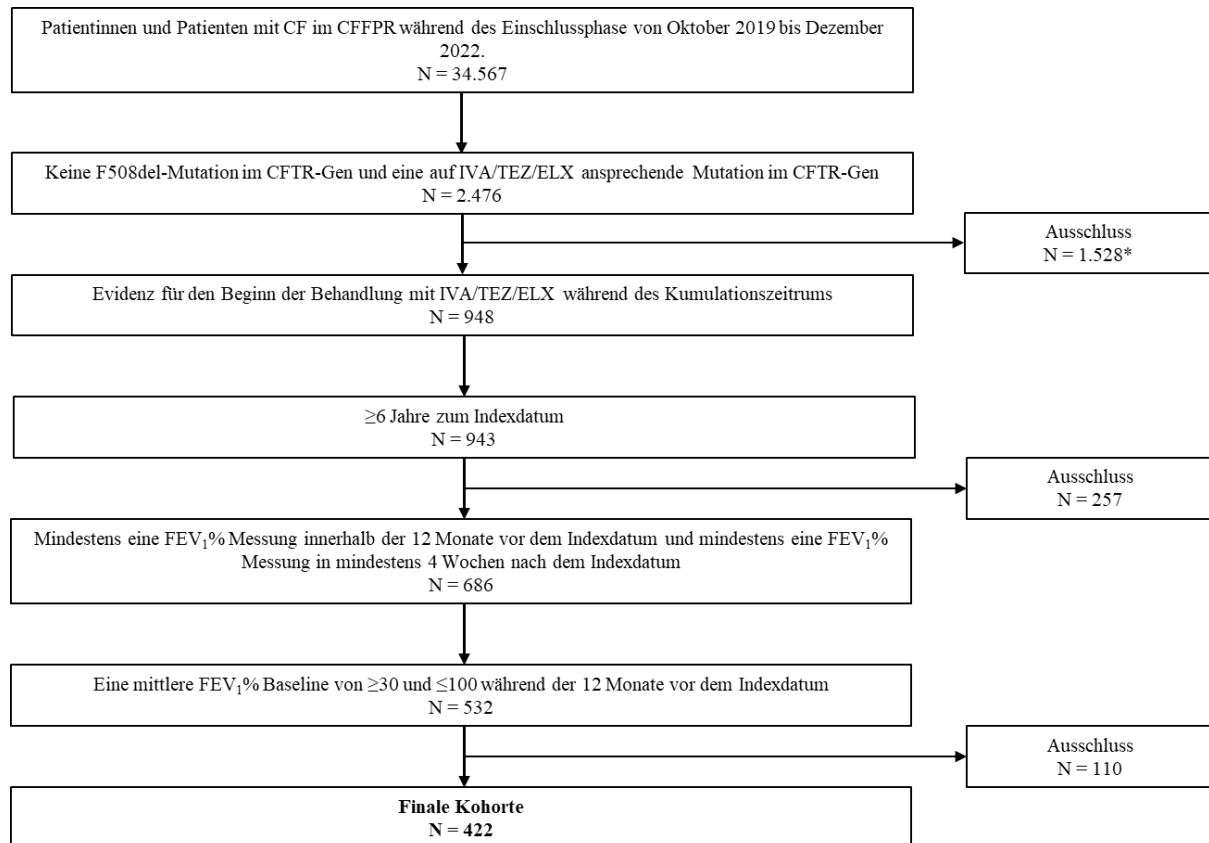


Abbildung 4-45: Flow-Chart der Studie VX22-CFD-016 – weitere Untersuchungen

*: Von den 1.528 Patientinnen und Patienten, die keine IVA/TEZ/ELX-Behandlung erhalten haben, befanden sich 962 (63%) in Behandlung mit anderen CFTR-Modulatoren und 170 (11%) entsprachen nicht den Einschlusskriterien (<6 Jahre und/oder Splicing-Mutation), 396 (26%) hatten zum Zeitpunkt der Studie aus anderen Gründen keine Behandlung begonnen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-CFD-007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie ist es, im Versorgungsalltag die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF zu charakterisieren, die keine F508del-Mutation haben, aber eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und/oder Tezacaftor/Ivacaftor ansprechende Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für diese Studie werden verfügbare Daten der United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (US CFFPR) verwendet, einer etablierten Quelle umfassender klinischer Daten über die Mehrheit der Patienten mit CF in den USA.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Retrospektive Beobachtungsstudie mit zwei Kohorten unter Verwendung von Daten des US CFFPR. Kein Zuteilungsverhältnis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokollamendment: Version 2.0, 25.08.2021 Es wurde klargestellt, dass die Patientinnen und Patienten mindestens drei Jahre nachbeobachtet werden sollen. Anpassung der Studiengröße an eine Mindestzielzahl Zusätzliche Hauptanalyse nach individueller CFTR-Mutation Es wurde klargestellt, dass keine Mindestbehandlungsdauer oder Daten vor oder nach Beginn der Behandlung erforderlich sind. Änderungen im Statistischen Analyseplan: Version 2.0, 07.09.2022 Der Schwellenwert für Definition von Abbruch und Zensierung wurde geändert von ≥ 30 Tage ohne Nachweis einer Behandlung auf > 90 Tage ohne Nachweis einer Behandlung. Diese Änderung wurde durchgeführt, um Patienten mit kurzen Behandlungsunterbrechungen in der Studienpopulation zu behalten. Zusätzliche Änderungen: Aufgrund von zu kleiner Stichprobengröße für eine informative Ergebnisanalyse der Tezacaftor/Ivacaftor-Kohorte, wurden nur Baselinecharakteristika,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsdauer, Vitalstatus und Transplantationsstatus im Interimsbericht präsentiert. Der Interimsbericht repräsentiert die abschließende Analyse der Tezacaftor/Ivacaftor -Kohorte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kohorte Einschlusskriterien: 1. Alter ab 12 Jahren 2. Patientinnen und Patienten, deren Daten im US CFFPR erfasst wurden 3. Nicht-Vorhandensein der F508del-Mutation 4. Aufweisen einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation im CFTR-Gen, aber nicht auf Ivacaftor allein, wie in den relevanten US-Verschreibungsinformationen (USPI) beschrieben 5. Nachweisliche Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gemäß der aktuellen Produktbezeichnung während des Patientenaufnahmezeitraums (definiert als der Zeitraum vom Datum der Genehmigung des Zulassungsantrags bis zum 31. Dezember 2021). Patienten, die während des Aufnahmezeitraums, von Ivacaftor/Tezacaftor auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umgestellt wurden, konnten ebenfalls in die Kohorte aufgenommen werden. Patienten, die im Patientenaufnahmezeitraum aus der Tezacaftor/Ivacaftor -Kohorte gewechselt sind, sind ebenso zugelassen. Tezacaftor/Ivacaftor -Kohorte Einschlusskriterien: 1. Alter ab 6 Jahren 2. Patientinnen und Patienten, deren Daten im US CFFPR erfasst wurden 3. Nicht-Vorhandensein der F508del-Mutation 4. Aufweisen einer auf Tezacaftor/Ivacaftor ansprechenden Mutation im CFTR-Gen, aber nicht auf Ivacaftor allein, wie in den relevanten US-Verschreibungsinformationen (USPI) beschrieben. 5. Nachweisliche Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor gemäß der aktuellen Produktbezeichnung während des Patientenaufnahmezeitraums (definiert als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Zeitraum vom Datum der Genehmigung des Zulassungsantrags bis zum 31. Dezember 2021). Patienten, die während des Aufnahmezeitraums, von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf Ivacaftor/Tezacaftor umgestellt wurden, konnten ebenfalls in die Kohorte aufgenommen werden. Patienten, die im Patientenaufnahmezeitraum aus der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor -Kohorte gewechselt sind, sind ebenso zugelassen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Daten des US CFFPR werden für alle Analysen verwendet.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im Versorgungsalltag. Alle Patientinnen und Patienten wurden mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt.
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	Endpunkte: • Lungenfunktion: beinhaltet FEV₁% berechnet durch Global Lung Function Initiative (GLI) Algorithmus • Wachstumsparameter und Ernährungszustand: beinhaltet BMI, BMI z-Score (für Patienten und Patientinnen unter 20 Jahren), Körpergewicht und Körpergewicht z-Score (für Patienten und Patientinnen unter 20 Jahren) • Ereignisse einer PEx: definiert durch den Nachweis einer CF-Behandlungsepisode mit der Diagnose PEx gemäß der Definition des Registers. • Hospitalisierungen: definiert als Nachweis einer Hospitalisierung, die aus einem beliebigen Grund erfolgte und von der US CFFPR protokolliert wurde. • Ausgewählte CF-Komplikationen: definiert durch den Nachweis der jeweiligen Komplikation in der US CFFPR. CF-Komplikationen beinhalten symptomatische Sinuserkrankungen, CF-bedingter Diabetes (CFRD) und das distale intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS) • Ausgewählte pulmonale Mikrobiologie: beinhaltet Patienten mit einer bakteriellen Kultur und dem Nachweis von 1 oder mehreren der unten aufgeführten Organismen: • Pseudomonas aeruginosa • Burkholderia cepacia complex (beinhaltet B. cenocepacia, B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		cepacia, B. multivorans, B. vietnamiensis, and B. dolosa) • Staphylococcus aureus • Methicillin-resistent Staphylococcus aureus (MRSA) • Aspergillus (jede Spezies) • Nontuberculosis mycobacterium (beinhaltet M. abscessus, and M. chelonae) • Achromobacter xylosoxidans • Stenotrophomonas maltophilia • Tod: definiert als Nachweis eines Todesdatums im US CFFPR • Organtransplantation: definiert als Nachweis einer Organtransplantation im US CFFPR
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die genaue Studiengröße ist von der Verwendung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in der klinischen Routinepraxis abhängig. Es werden Daten von mindestens 75 Patientinnen und Patienten aufgenommen. Diese Stichprobengröße basiert auf der geschätzten Zahl der CF-Patienten, die die ausgewählten, von der FDA zugelassenen CFTR-Mutationen aufweisen und voraussichtlich in die US-CFFPR aufgenommen werden (etwa 450 Patienten). Alle Patienten, die während des Zeitraums der Patientenaufnahme eine Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beginnen und die Zulassungskriterien erfüllen, werden in diese Studie aufgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse wurde durchgeführt, nachdem Daten für 1 Jahr nach Start der Behandlung für alle Patienten und Patientinnen verfügbar waren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) b) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) c) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Generelle Erwägungen: Alle Analysen werden in Form von deskriptiver Statistik berichtet. Es werden keine statistischen Hypothesentests durchgeführt. Alle Analysen werden innerhalb der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kohorte durchgeführt. Patienten und Patientinnen, welche von der Tezacaftor/Ivacaftor -Kohorte zur Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kohorte wechselten, werden bis zum Zeitpunkt ihres Wechsels als Teil ersterer berücksichtigt, ab dem Wechsel dann als Teil der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor -Kohorte und vice versa. Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Beobachtungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Standardfehler (SE), 95%-Konfidenzintervall (KI), Median, Minimum

		(min), Maximum (max), 25tes-Perzentil und 75tes-Perzentil. Kategoriale Variablen werden unter Verwendung der Anzahl, des Prozentsatzes und 95%-KI zusammengefasst. Als Baseline gelten die ersten 12 Monate vor dem Beginn (Datum) der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor), ohne diesen einzuschließen. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Ausreißer: Sofern nicht anders angegeben, werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um statistische Ausreißer zu erkennen oder zu beseitigen. Analysemethode für kontinuierliche Endpunkte: Für kontinuierliche Endpunkte werden zusammenfassende Statistiken (n, MW, SD, SE, 95%-KI, Median, Minimalwert, Maximalwert, 25. Perzentil und 75. Perzentil) für die beobachteten Werte in jedem der Jahre der Nachbeobachtung (mindestens 3 Jahre), jedes der 3 Jahre vor der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und die Veränderungen nach Behandlungsbeginn gegenüber der Baseline dargestellt. Für Patientinnen und Patienten unter sechs Jahren stehen möglicherweise keine Spirometriedaten zur Verfügung, da Lungenfunktionstests bei Kindern in diesem Alter nur begrenzt möglich sind; diese Patientinnen und Patienten werden von den Analysen der Veränderungen des FEV₁% ausgeschlossen. Für FEV₁% wird der Wert für jedes Jahr als der Mittelwert aller FEV₁% Messungen definiert, die während des 1-Jahres-Zeitraums aufgezeichnet wurden. Die Veränderung des FEV₁% gegenüber der Baseline kann gegebenenfalls berechnet werden, wenn Daten verfügbar sind. Sie wird nicht für Patientinnen und Patienten berechnet, für die nicht mindestens zwei FEV₁% Messungen vorliegen. Für BMI, BMI z-score, Körpergewicht und Körpergewicht z-score wird der Wert der letzten Messung für jedes Jahr (12 Monate) herangezogen, die während des Jahres erhoben wurde. Für die Baseline werden nur Messungen berücksichtigt, die genau vor dem Beginn (Datum) der Behandlung mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) durchgeführt wurden (in Fällen, in denen Patientinnen und Patienten die Behandlung während des Zulassungszeitraums wechseln, wird die Messung herangezogen, die am nächsten zum Datum des Beginns der Behandlung für diese Kohorte durchgeführt wurde). Analysemethoden für kategoriale Endpunkte: Es werden jährliche Risiken (Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis) mit 95%-KI für jedes der drei Nachbeobachtungsjahre und für jedes der drei Jahre vor der Behandlung berechnet. Darüber hinaus werden annualisierte Raten (definiert als die durchschnittliche Anzahl von Ereignissen pro Patienten und Patient und Jahr) berechnet. Die kumulative annualisierte Ereignisrate wird in der endgültigen Analyse nur für Krankenhausaufenthalte und pulmonale Exazerbationen berechnet. In ähnlicher Weise werden die Prävalenz von CF-Komplikationen und die Häufigkeit pulmonaler Erreger (jährlicher Anteil der Patienten mit positiver Kultur auf der Grundlage pulmonaler mikrobiologischer Daten) für jedes der Jahre vor der Behandlung und für jedes der drei Folgejahre ausgewertet. Todesfälle (nach Ursache) und Organtransplantationen (nach Organ) werden auf die gleiche Weise analysiert (jährliche Risiken mit 95%-KI), jedoch nur für jedes der Nachbeobachtungsjahre tabellarisch erfasst. Für die Berechnung des Anteils wird die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten als Nenner verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Alter zu Beginn der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor); <18 Jahre; ≥18 Jahre FEV₁% zu Beginn der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bzw. Baseline; <70%; ≥70% Analysen des FEV₁%, werden auch nach individueller CFTR-Mutation durchgeführt, wenn es mindestens fünf Patienten mit derselben CFTR-Mutation mit nicht fehlenden Lungenfunktionsmessungen gibt. Zusammenfassende Statistiken werden für die beobachteten Werte in jedem Nachbeobachtungsjahr (mindestens drei Jahre), in jedem der drei Jahre vor der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ivacaftor) und für die Veränderungen gegenüber der Baseline vorgelegt. Da die Zahl der Ereignisse für Todesfälle und Organtransplantationen voraussichtlich gering ist, werden für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Patientenpopulation auf diejenigen beschränkt wurde, die sowohl vor als auch nach der Behandlung keine fehlenden Daten aufwiesen.
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	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kohorte a) Nicht zutreffend. Es fand keine Randomisierung statt. In dem Register gab es 33.443 Patientinnen und Patienten mit CF in dem relevanten Zeitraum (Dezember 2020 bis Dezember 2021). b) 194 Patientinnen und Patienten mit Nachweis der Behandlungsinittierung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im 1. Behandlungsjahr und 147 Patientinnen und Patienten im 2. Behandlungsjahr. c) 194 Patientinnen und Patienten wurden für das primäre Zielkriterium berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Flow-Chart zum Einschluss der Patientinnen und Patienten siehe Abbildung 4-46.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Präinitiationsphase</u> Bis zu drei Jahre vor Initiierung der Therapie. <u>Initiierung der Therapie</u> 21.12.2020 - 31.12.2021 <u>Postinitiationsphase</u> Bis zu drei Jahre nach der Initiierung der Therapie.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

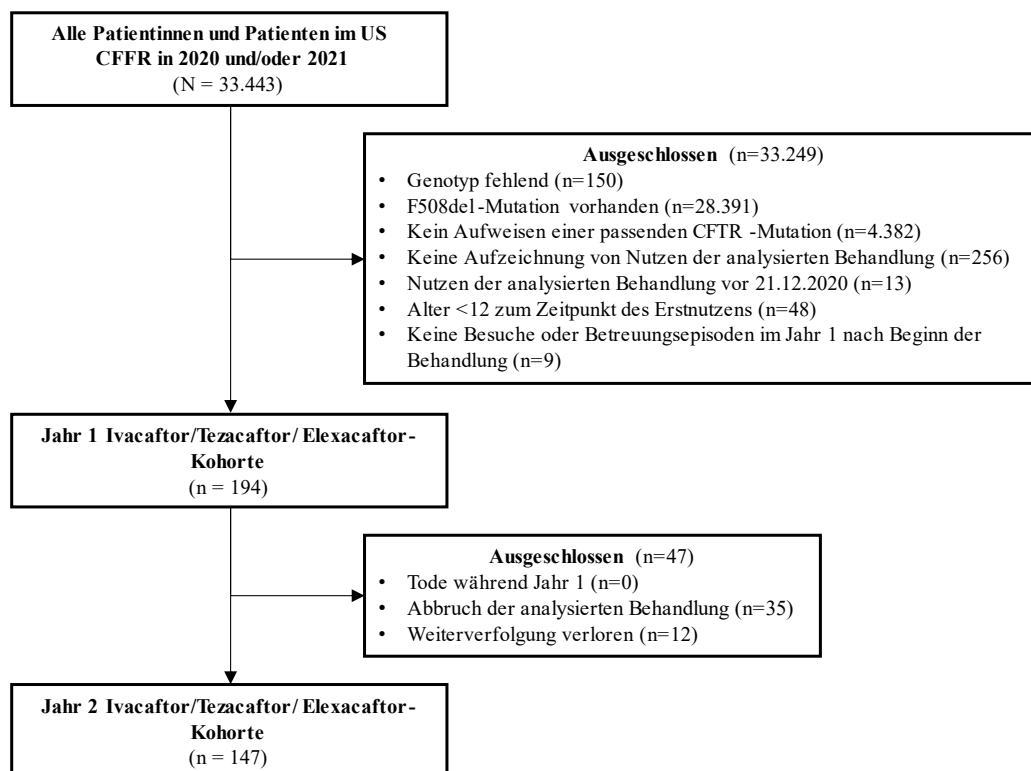


Abbildung 4-46: Flow-Chart der Studie VX20-CFD-007 – weitere Untersuchungen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HEOR-23-445-014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie ist es, im Versorgungsalltag die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit CF zu charakterisieren, die keine F508del-Mutation aufweisen. Für diese Studie werden verfügbare Daten der United Kingdom Cystic Fibrosis Registry (UK CFR) verwendet, einer etablierten Quelle umfassender klinischer Daten über die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit CF im Vereinigten Königreich.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Retrospektive, nicht-interventionelle registerbasierte Beobachtungsstudie Verwendung von Daten des UK CFR Kein Zuteilungsverhältnis Follow-up und Zensierung: Patientinnen und Patienten wurden ab dem Indexdatum (Initiierung von IVA/TEZ/ELX) weiter beobachtet. Die Patientinnen und Patienten wurden zum ersten der folgen Zeitpunkte zensiert: • Letzte jährliche Untersuchung nach Indexdatum • Lungentransplantation • Letzte IVA/TEZ/ELX-Gabe ohne neue IVA/TEZ/ELX-Behandlung innerhalb von 90 Tagen nach dem Abbruch • Ende der Studienperiode (31. Dezember 2023) • Tod
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Endgültige CF Diagnose im UK CFR 2. Zustimmung der Patientinnen und Patienten zur Sammlung der Daten im UK CFR 3. Behandlungsbeginn mit IVA/TEZ/ELX ab 1. Januar 2021 4. Alter ≥ 6 Jahre zum Indexdatum 5. Keine F508del-Mutation im CFTR-Gen 6. Patientendaten im Register von einer oder mehreren jährlichen Überprüfungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Indexdatum mit IVA/TEZ/ELX und mindestens einer jährlichen Überprüfung, die mindestens 30 Tage nach dem Indexdatum stattfand. Einschlusskriterien: 1. Lungentransplantation vor dem Indexdatum
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Daten für die Studie stammen aus dem UK CFR und betreffen Patienten aus dem Vereinigten Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im Versorgungsalltag. Als Datenbasis diente das UK CFR. Detaillierte Angaben zur IVA/TEZ/ELX-Behandlung liegen nicht vor.
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	Primärer Endpunkt: Beschreibung der Anwendung im Versorgungsalltag für Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die eine IVA/TEZ/ELX-ansprechende Mutation und keine F508del- Mutation im CFTR-Gen haben (177 Mutationen sind von der FDA zugelassen). Explorative Endpunkte: Beschreibung der Anwendung im Versorgungsalltag für Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die keine F508del- Mutation im CFTR-Gen haben und eine der folgenden Mutation aufweisen (abhängig von der Fallzahl): • Fünf nicht-kanonische Spleißmutationen • N1303K-Mutation • Alle anderen Mutationen, die keine F508del-Mutationen im CFTR-Gen sind Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurden die explorativen Analysen nicht durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die genaue Studiengröße ist von der Verwendung von IVA/TEZ/ELX in der klinischen Routinepraxis abhängig. Basierend auf den Einschlusskriterien belief sich die Studiengröße für den primären Endpunkt auf 171 Patientinnen und Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) b) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) c) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen werden, sofern passend, mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Beobachtungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimum (Min) und Maximum (Max), sowie ein 95%-KI. Kategoriale Variablen werden unter Verwendung der Anzahl und des prozentualen Anteils zusammengefasst, wenn passend.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden nach folgenden Merkmalen durchgeführt: Alter (6-11 Jahre, ≥ 12 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren (CFTRm-naiv, CFTRm-behandelt)
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	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Flow-Chart zum Einschluss der Patientinnen und Patienten siehe Abbildung 4-47
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienzeitraum war zwischen 2021 und 2023. Eine Baselinebewertung innerhalb von 12 Monaten vor Behandlungsbeginn ist Voraussetzung, sowie mindestens ein Follow-Up frühestens 30 Tage nach Behandlungsbeginn.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.
a: nach CONSORT 2010.		

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

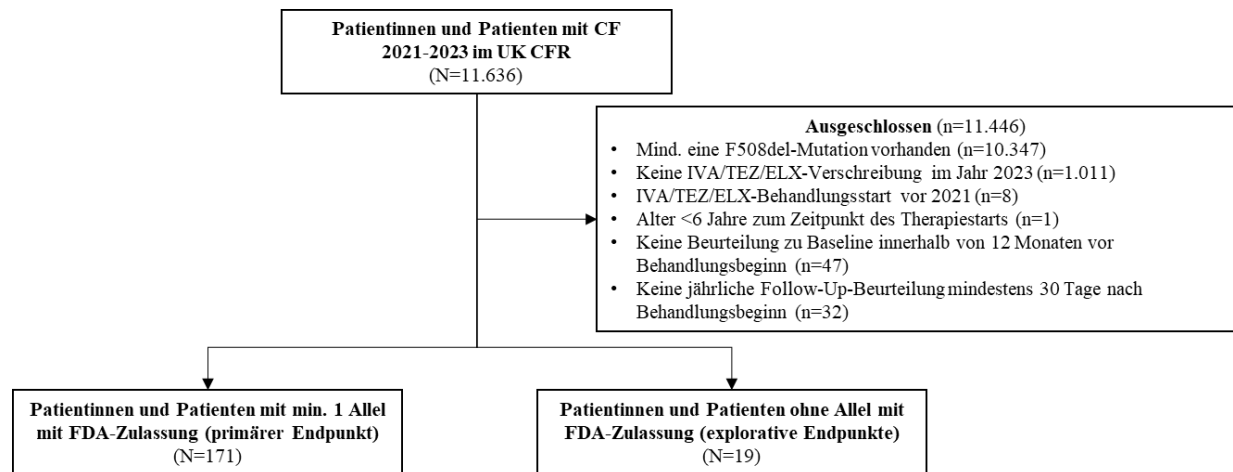


Abbildung 4-47: Flow-Chart der Studie HEOR-23-445-014 – weitere Untersuchungen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Burgel et al. (2024)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das französische CUP (Burgel et al. (2024)) wurde von der französischen Arzneimittelbehörde ins Leben gerufen, um allen Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von ≥ 6 Jahren mit CF und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen, den Zugang zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zu ermöglichen. Die Beobachtungsstudie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit CF zu bewerten, die in Europa nicht für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in Frage kamen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Patientinnen und Patienten wurden in eine vier- bis sechswöchige Beobachtungsstudie aufgenommen und mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt. Die klinische Wirksamkeit wurde durch ein zentralisiertes Komitee bewertet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Es wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer CF und exklusive einer F508del-Mutation im CFTR-Gen und eingeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	47 französische CF-Zentren nahmen an der Studie teil.
5	Interventionen	Intervention: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Gabe erfolgte in der empfohlenen Dosierung entsprechend des Alters und Körpergewichts. Patientinnen und Patienten mit Ansprechen nach vier bis sechs Wochen (Responder) konnten die Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) fortsetzen. Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen (non-Responder) beendeten die Therapie nach vier bis sechs Wochen. Sofern die Wirksamkeit bzw. das Fehlen einer solchen nicht eindeutig festgestellt werden konnte, wurde die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) um zwei weitere Monate verlängert und das Ansprechen neu bewertet.
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	Die Bewertungsvariablen waren: • FEV₁% • Körpergewicht • Schweißchlorid-Konzentration • Therapieabbruch aufgrund von UE • Erhöhung der Leberenzyme >3 x ULN • Hautausschlag • Kopfschmerzen oder milde psychische Symptome
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) b) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) c) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Das Ansprechen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wurden durch ein zentralisiertes Komitee bewertet. Das zentralisierte Komitee bestand aus mindestens drei auf CF bei Erwachsenen oder Kindern spezialisierten Ärztinnen oder Ärzten, einer Genetikerin oder einem Genetiker und einer Forschungsleiterin oder einem Forschungsleiter. Für den Anstieg des FEV₁% und/oder der Senkung der Schweißchlorid-Konzentration wurden keine spezifischen Schwellenwerte vorgegeben, um das Ansprechen zu beurteilen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Ergebnisse werden als Median inkl. des Interquartilbereich (IQR) oder als Anzahl an Patientinnen und Patienten (n) inkl. prozentualer Anteil angegeben. Ergebnisse der Schweißchlorid-Konzentration, des FEV₁% und des Körpergewichts werden zu Beginn der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und nach 4 bis 6 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) mittels eines nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Die Ergebnisse werden als statistisch signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ ist. Die Änderungen werden als MW inkl. 95%-KI angegeben. Für die Endpunkte Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) und Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration erfolgt eine grafische Darstellung anhand von Box-Plots. Alle Analysen wurden mit GraphPad Prism 10.03 (GraphPad Software) durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Neben der Analyse der Gesamtpopulation wurden Ergebnisse getrennt für Patientinnen und Patienten mit Response mit mindestens einer FDA-zugelassenen CFTR-Mutation und für Patientinnen und Patienten mit Response ohne FDA-zugelassener CFTR-Mutation, für Non-Respondern ohne FDA-zugelassene CFTR-Mutation sowie für Patientinnen und Patienten, die mit Ivacaftor zum Behandlungsstart mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vorbehandelt waren, berichtet. Zudem wurden die Ergebnisse für spezifische Mutationen getrennt berichtet: N1303K, 27895G>A, R334W, 3272–26G>A, R1066C, c.870-1113_870-1110del, 384910kbC>T, G85E, R347P, D1152H, G551D mit Ivacaftor-Vorbehandlung.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	a) Nicht zutreffend. b) Nicht zutreffend. c) Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Flow-Chart zum Einschluss der Patientinnen und Patienten siehe Abbildung 4-48.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	19. Mai 2022 – 08. März 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		

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

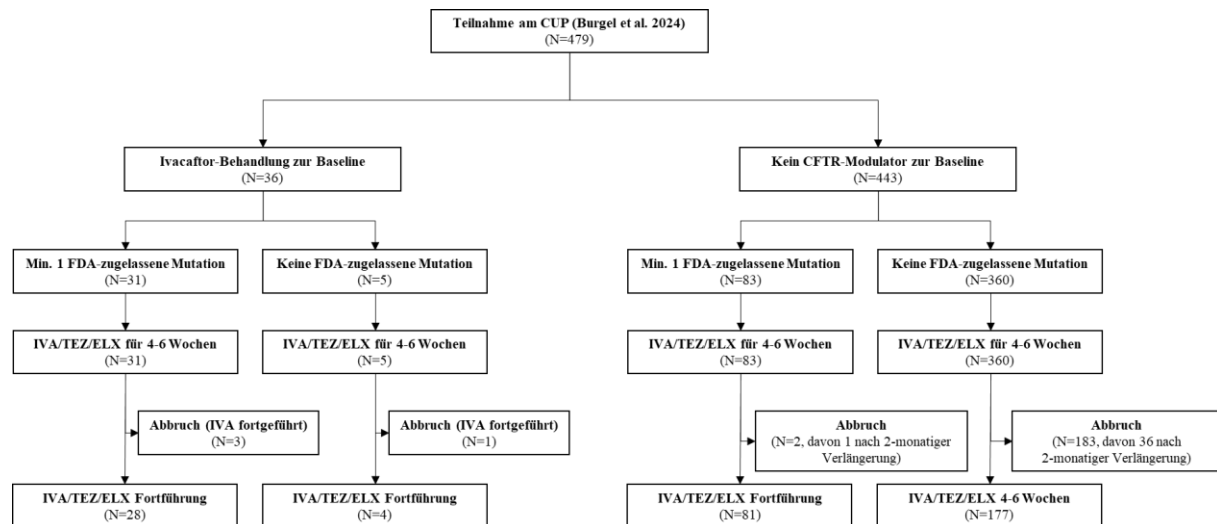


Abbildung 4-48: Flow-Chart von Burgel et al. (2024) – weitere Untersuchungen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cromwell et al. (2024)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit der Erweiterung der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patientinnen und Patienten mit CF auf solche ohne F508del-Mutation in den USA zu charakterisieren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Datenanalyse unter Verwendung von Daten des US CFFPR. Kein Zuteilungsverhältnis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Vorliegen von Daten im US CFFPR 365 Tage vor und nach der ersten Verschreibung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 2. Mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende CFTR-Mutation, die seit Dezember 2020 zugelassen ist. 3. Alter ≥ 6 Jahre zum 31.12.2022 Endpunkte FEV ₁ % und Wachstumsparameter und Ernährungszustand spezifisch: 1. Mindestens drei protokollierte Messungen mit mindestens sechs Monaten zwischen der ersten und letzten Messung mit Ausnahme von Messungen, die während einer Hospitalisierung oder einer i.v.-Behandlung zu Hause gemeldet wurden. Ausschlusskriterien: 2. Vorliegen einer F508del-Mutation 3. Lungentransplantation vor 21.12.2020
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Daten des US CFFPR werden für alle Analysen verwendet.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intervention: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis des US CFFPR.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Detaillierte Angaben zur Dosierung und Administration wurden nicht gemacht.
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	Endpunkte: • FEV₁% basierend auf der GLI 2012 Referenzformel • BMI-z-Score (Alter <20 Jahre) • BMI (Alter ≥20 Jahre) • Rate der mit intravenösen Antibiotika behandelten pulmonalen Exazerbationen • Todesfälle
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die genaue Studiengröße ist von der Verwendung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im klinischen Versorgungsalltag abhängig. Basierend auf den Einschlusskriterien belief sich die Fallzahl auf 1.791 Patienten und Patientinnen, von denen 815 eine Verschreibung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Studienzeitraum hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
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?	a) Nicht zutreffend. Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) b) Nicht zutreffend Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) c) Nicht zutreffend Die Patientinnen und Patienten erhielten ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Median, und Interquartilbereich (IQR) oder Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Kategoriale Variablen werden unter Verwendung des Prozentsatzes zusammengefasst. Analysemethoden: Um die Wirkung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor auf die Endpunkte FEV₁% und Wachstumsparameter und Ernährungszustand zu bestimmen, wurde eine lineare Regression mit verallgemeinerter Schätzgleichung (GEE) verwendet. Die austauschbare Korrelationsstruktur beinhaltete die Kovariable für die Zeit seit der Verschreibung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), die Verschreibung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (ja/nein) und die Wechselwirkung zwischen Zeit und Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Es mussten mindestens drei Messungen vorliegen, wobei zwischen der ersten und der letzten Messung mindestens sechs Monate liegen mussten, mit Ausnahme der Messungen, die während eines Krankenhausaufenthalts oder einer häuslichen intravenösen Behandlung durchgeführt wurden. Zur Analyse der Auswirkung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf die Rate der mit i. v Antibiotika behandelten pulmonalen Exazerbationen wird ein negatives Binomialmodell (das auch die Korrelation innerhalb der Patientinnen und Patienten berücksichtigt) mit der Verschreibung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Kovariable mit dem Logarithmus der Zeit von Patientinnen und Patienten unter Risiko als Offset und unter Berücksichtigung der Kalenderzeit verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgenden Subgruppenanalysen wurden a priori ausgewählt: • Verschreibung von Ivacaftor innerhalb von 12 Monaten vor Behandlungsbeginn. • Verschreibung von Tezacaftor/Ivacaftor innerhalb von 12 Monaten vor Behandlungsbeginn • Pankreasinsuffizienz im Sinne einer Verschreibung von Enzymen während des Studienzeitraums • FEV₁% bei Untersuchung unmittelbar vor der Verschreibung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zwischen 40%-90%.
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	a) Nicht zutreffend, es fand keine Randomisierung statt. In dem Register gab es 34.689 Patientinnen und Patienten mit CF zwischen 2020 und 2022. Davon erfüllten 1791 Patientinnen und Patienten alle der Einschlusskriterien. b) 815 Patientinnen und Patienten mit Nachweis der Behandlungsinittierung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in dem relevanten Beobachtungszeitraum c) 546 Patientinnen und Patienten waren Teil der Analyse des FEV₁%. 617 Patientinnen und Patienten waren Teil der Analyse des BMI. 815 Patientinnen und Patienten wurden in die pulmonale Exazerbationen-Analyse einbezogen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Flow-Chart zum Einschluss der Patientinnen und Patienten siehe Abbildung 4-49.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Baselinecharakteristika beruhen auf den Daten von 2019. Analysen beinhalten Daten zwischen 2020 und 2022.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		

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

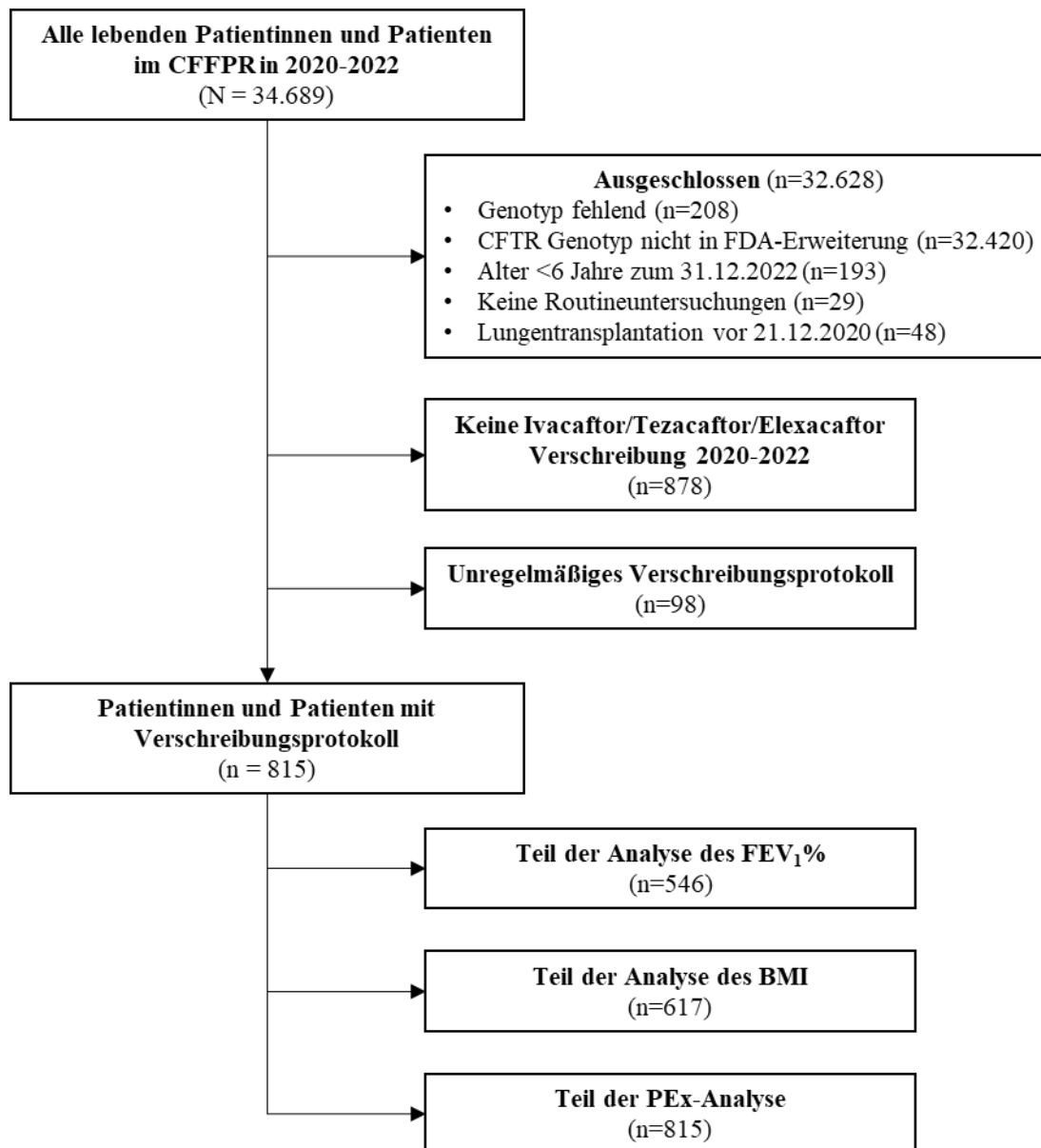


Abbildung 4-49: Flow-Chart von Cromwell et al. (2024) – weitere Untersuchungen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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. Quellspezifische 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 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX21-445-124

Studie: VX21-445-124

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX21-445-124	A
Zusätzliche Analysen der Studie VX21-445-124	B
Protokoll der Studie VX21-445-124	C
Statistischer Analyseplan der Studie VX21-445-124	D

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:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:** Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patientinnen und Patienten, noch die behandelnden Personen hatten Kenntnisse der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder Patientinnen und Patienten, noch die behandelnden Personen hatten Kenntnisse der zugeteilten Behandlung.

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:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, bei der die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungscodes erfolgte. Die Zuordnung war weder der Studienpopulation noch den behandelnden Personen bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, sodass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. Insgesamt ist die Studie VX21-445-124 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Morbidität:

- **Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)**
- **Absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands**
 - Absolute Veränderung des BMI
 - Absolute Veränderung des BMI z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergewichts
 - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score
 - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score
- **Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration**
- **Pulmonale Exazerbation**
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
- **Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens**
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen:
 - Atmungssystem [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version],
 - Gewichtsprobleme [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] und
 - Gastrointestinale Symptome [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version] des CFQ-R

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens:**
 - Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen:
 - Körperliches Wohlbefinden [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version],
 - Vitalität [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version],
 - Gefühlslage [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version],
 - Soziale Einschränkungen [gepoolte Patienten-Version],
 - Rollenfunktion [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene],
 - Körperbild [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version],
 - Essstörungen [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version],
 - Therapiebelastung [gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version],

- Subjektive Gesundheitseinschätzung [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version] und
- Schulaktivitäten [Eltern-Version] des CFQ-R

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4)
 - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - UE
 - SUE
 - schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE:
 - erhöhte Transaminasewerte
 - Hautausschlag
 - infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen. Weder die Patientin oder der Patient, noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

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:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX21-445-125

Studie: VX21-445-125

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie VX21-445-125	A
Statistischen Analyseplan VX21-445-125	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist

anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie nicht erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Bei der Studie VX21-445-125 handelt es sich um eine einarmige, offene Verlängerungsstudie der Studie VX21-445-124. Aufgrund des offenen und nicht kontrollierten Studiendesigns ist die Studie generell als hoch verzerrt anzusehen, weshalb auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Folgenden verzichtet wird.

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX22-CFD-016

Studie: **VX22-CFD-016****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX22-CFD-016	A
Studienprotokoll der Studie VX22-CFD-016	B
Statistischer Analyseplan der Studie VX22-CFD-016	C

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:

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des US CFFPR. Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie gar nicht erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Bei der Studie VX22-CFD-016 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des US CFFPR, in der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Aufgrund des offenen und nicht kontrollierten Studiendesigns ist die Studie generell als hoch verzerrt anzusehen, weshalb auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Folgenden verzichtet wird.

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-CFD-007

Studie: VX20-CFD-007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interims-Studienbericht der Studie VX20-CFD-007	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des US CFFPR. Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie nicht erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Bei der Studie VX20-CFD-007 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des US CFFPR, in der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Aufgrund des offenen und nicht kontrollierten Studiendesigns ist die Studie generell als hoch verzerrt anzusehen, weshalb auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Folgenden verzichtet wird.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HEOR-23-445-014

Studie: HEOR-23-445-014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
KRM HEOR-23-445-014	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des UK CFR. Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie nicht erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Bei der Studie HEOR-23-445-014 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie unter Verwendung von Daten des UK CFR, in der Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Aufgrund des offenen und nicht kontrollierten Studiendesigns ist die Studie generell als hoch verzerrt anzusehen, weshalb auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Folgenden verzichtet wird.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Burgel et al. (2024)

Studie: **Burgel et al. (2024)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Burgel et al. (2024) The expanded French compassionate programme for elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study	Burgel et al. (2024)

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:

Bei Burgel et al. (2024) handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die von der französischen Arzneimittelbehörde ins Leben gerufen wurde, um Patientinnen und Patienten mit CF den Zugang zu IVA/TEZ/ELX zu ermöglichen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die Berichterstattung basiert auf der Publikation von Burgel et al. (2024). Es ist unklar, ob weitere Endpunkte erhoben wurden, die nicht berichtet wurden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine nicht kontrollierte Beobachtungsstudie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie nicht erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Beim Compassionate Use-Programm handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die von der französischen Arzneimittelbehörde ins Leben gerufen wurde um Patientinnen und Patienten den Zugang zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zu ermöglichen. Aufgrund des offenen und nicht kontrollierten Designs ist die Studie generell als hoch verzerrt anzusehen, weshalb auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotentials im Folgenden verzichtet wird.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cromwell et al. (2024)

Studie: **Cromwell et al. (2024)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Cromwell et al., 2024 – Impact of the expanded label for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the United States	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Beim Cromwell et al. (2024) handelt es sich um eine Datenanalyse, welches Daten von Patientinnen und Patienten mit CF aus dem US CFFPR einschließt, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patientinnen und Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die Berichterstattung basiert auf der Publikation von Cromwell et al. (2024). Es ist unklar, ob weitere Endpunkte erhoben wurden, die nicht berichtet wurden.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Datenanalyse handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen. Dabei ist anzumerken, dass sich das genannte Verzerrungspotenzial auf einen Vergleich gegen eine festgelegte Vergleichstherapie bezieht, der in dieser Studie nicht erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Bei Cromwell et al. (2024) handelt es sich um eine Datenanalyse unter Verwendung von Daten des US CFFPR, bei dem nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Aufgrund des offenen und nicht kontrollierten Studiendesigns ist die Studie generell als hoch verzerrt anzusehen, weshalb auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Folgenden verzichtet wird.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Siehe separates Dokument.