Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 54
4.2.1 Fragestellung 54
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 59
4.2.3 Informationsbeschaffung 67
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 68
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 69
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 71
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 71
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 72
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 74
4.2.5.3 Meta-Analysen 93
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 94
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 94
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 97
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 100
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 100
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 102
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 104
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 104
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 106
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 108
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 109
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 114
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 116
4.3.2 Weitere Unterlagen 117
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 117

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 117
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 117
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 118
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 118
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 120
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 120
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 121
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 121
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 121
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 122
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 122
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 123
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 124
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 124
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 124
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 125
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen ... 125
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen ... 129
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen ... 130
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 131
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 134
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 135
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene ... 157
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 158
4.3.2.3.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen ... 159
4.3.2.3.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und der Ernährungszustand – weitere Untersuchungen ... 167
4.3.2.3.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.3.4 Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen ... 180
4.3.2.3.3.5 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen ... 188
4.3.2.3.3.6 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen ... 189
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 192
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 213
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 214
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 214

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 217
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 241
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 242
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 242
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 242
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 242
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 242
4.6 Referenzliste 244
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 255
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 265
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 269
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 272
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 339
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 362

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Studien oder in vitro-Daten abgedeckten Mutationen[a] 18
Tabelle 4-2: Charakterisierung der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien 25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT 26
Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX21-445-124 31
Tabelle 4-5: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016 40
Tabelle 4-6: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024) 41
Tabelle 4-7: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024) 42
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zVT 65
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 112
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 115
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 115
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 118
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 118
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 119
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 119
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 119
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 122
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 122
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 122
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 123
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 130
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131
Tabelle 4-41: Studienpool – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 132

Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 133
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (VX22-CFD-016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (HEOR-23-445-014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 140
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Burgel et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen IVA/TEZ/ELX Gesamt (Cromwell et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Cromwell et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146
Tabelle 4-50: Behandlungsdauer (Studie VX22-CFD-016) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
Tabelle 4-51: Behandlungsdauer (Studie HEOR-23-445-014) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-52: Behandlungsdauer (Burgel et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 157
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 158
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen ... 159
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016) ... 161
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014) ... 161
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) ... 162
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) (Verbesserung um mindestens 5 bzw. 10 Prozentpunkte) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) ... 165
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024)) ... 166

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen 168
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016) 170
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014) 171
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) 172
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024)) 174
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen 175
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) 176
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration (kategoriale Auswertung) – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) 179
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen 181
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016) 183
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014) 185
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024)) 187
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen 188
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014) 189
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen (Studie Cromwell et al. (2024)) 189
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen 190
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) 191
Tabelle 4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen 193
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016) 194
Tabelle 4-80: 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) ... 196
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) nach Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014) ... 200
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014) ... 201
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) ... 202
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) ... 205
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie VX22-CFD-016) ... 207
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie Burgel et al. (2024)) ... 208
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014) ... 211
Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 213
Tabelle 4-89: Charakterisierung der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien ... 215
Tabelle 4-90: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX21-445-124 ... 219
Tabelle 4-91: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX22-CFD-016 ... 228
Tabelle 4-92: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Cromwell et al. (2024) ... 229
Tabelle 4-93: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Burgel et al. (2024) ... 230
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 242
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX22-CFD-016 ... 339
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HEOR-23-445-014 ... 346
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Burgel et al. (2024) ... 351
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cromwell et al. (2024) ... 357
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX22-CFD-016 ... 363
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HEOR-23-445-014 ... 366
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Burgel et al. (2024) ... 369

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cromwell et al. (2024)..... 372

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Analyse der pulmonalen Exazerbationen in der retrospektiven Beobachtungsstudie VX22-CFD-016 91

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 127

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zVT..... 128

Abbildung 4-5: Schematischer Ablauf der Studie VX22-CFD-016 150

Abbildung 4-6: Schematischer Ablauf der Studie HEOR-23-445-014..... 151

Abbildung 4-7: Vergleich der Lungenfunktion (FEV_1%) vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024)). 164

Abbildung 4-8: Modellbasierte Schätzung inkl. Konfidenzintervall des Effekts der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX auf die Lungenfunktion (FEV_1%) (Studie Cromwell et al. (2024))..... 167

Abbildung 4-9: Vergleich der Schweißchlorid-Konzentration vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024)). 178

Abbildung 4-10: 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)) 204

Abbildung 4-11: 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)) 210

Abbildung 4-12: Flow-Chart der Studie VX22-CFD-016 – weitere Untersuchungen 345

Abbildung 4-13: Flow-Chart der Studie HEOR-23-445-014 – weitere Untersuchungen..... 350

Abbildung 4-14: Flow-Chart von Burgel et al. (2024) – weitere Untersuchungen..... 355

Abbildung 4-15: Flow-Chart von Cromwell et al. (2024) – weitere Untersuchungen 361

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
PEx	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/Elexacaftor[1]) 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) B: Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Ivacaftor 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/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)

Damit sind insgesamt mindestens 506 Mutationen exklusive der F508del-Mutation umfasst. Das hier zu bewertende AWG B umfasst 10 Gating-Mutationen, wobei auf dem zweiten Allel auch alle Mutationen des AWG A vorkommen können. Nachfolgende Tabelle 4-1 bietet eine Übersicht über die im vorliegenden AWG B eingeschlossenen Mutationen sowie die jeweils vorliegende Evidenz.

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

RCT	**Einarmig**	**RWE (einarmig, nicht-interventionell)**				**In vitro**
VX21-445-124	VX21-445-125	VX22-CFD-016	Cromwell et al. (2024)	Burgel et al. (2024)	HEOR-23-445-014	FRT
17 Mutationen	17 Mutationen	72 Mutationen	78 Mutationen	61 Mutationen	10 Mutationen	498 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	**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
		55 Mutationen: D110H D1270N D579G D614G E116K E588V E831X F1016S F1052V F191V F311del	**50 Mutationen:** D110H D1270N D579G D614G E116K E588V F1016S F1052V F191V	**15 Mutationen:** D110H E831X	**5 Mutationen:**	**54 Mutationen:** D110H D1270N D579G D614G E116K E588V F1016S F1052V F191V F311del

RCT	**Einarmig**	**RWE (einarmig, nicht-interventionell)**				**In vitro**
VX21-445-124	VX21-445-125	VX22-CFD-016	Cromwell et al. (2024)	Burgel et al. (2024)	HEOR-23-445-014	FRT
		G1061R	G1061R	G1061R		G1061R
		G1069R	G1069R			G1069R
		G1244E[b]	**G1244E[b]**			**G1244E[b]**
		G178R[b]	**G178R[b]**	**G178R[b]**		**G178R[b]**
		G480C	G480C			G480C
		G551D[b]	**G551D[b]**	**G551D[b]**	**G551D[b]**	**G551D[b]**
		G551S[b]	**G551S[b]**			**G551S[b]**
		H1085R	H1085R	H1085R		H1085R
		H199Y	H199Y			H199Y
		I1139V	I1139V			I1139V
		I175V	I175V			I175V
		I336K	I336K			I336K
		I618T	I618T			I618T
		L1335P	L1335P			L1335P
		L165S	L165S	L165S		L165S
		M152V		M152V		M152V
		M952I	M952I			M952I
		P205S	P205S	P205S		P205S
		P574H	P574H			P574H
		P67L	P67L		P67L	P67L
		Q98R	Q98R			Q98R
		R1070Q	R1070Q			R1070Q
		R117G	R117G			R117G
		R117H[b]	**R117H[b]**	**R117H[b]**	**R117H[b]**	**R117H[b]**
		R1283S	R1283S			R1283S
		R258G	R258G			R258G
		R334L	R334L			R334L
		R334Q	R334Q			R334Q
		R352Q	R352Q			R352Q
		R352W				R352W
		R74Q	R74Q			R74Q
		R74W	R74W			R74W
		S1251N[b]	**S1251N[b]**	**S1251N[b]**		**S1251N[b]**

RCT	**Einarmig**	**RWE (einarmig, nicht-interventionell)**				**In vitro**
VX21-445-124	VX21-445-125	VX22-CFD-016	Cromwell et al. (2024)	Burgel et al. (2024)	HEOR-23-445-014	FRT
		S341P S364P S492F **S549N[b]** **S549R[b]** S589N T1036N V456A Y1014C Y1032C Y563N	S341P S364P S492F **S549N[b]** **S549R[b]** S589N T1036N V456A Y1032C Y563N	 S364P S492F **S549N[b]** **S549R[b]**	 **S549N[b]** V456A	S341P S364P S492F **S549N[b]** **S549R[b]** S589N T1036N V456A Y1014C Y1032C Y563N
			15 Mutationen: A1006E A234D D443Y D443Y;G576A;R668C D924N E92K F311L G194R H939R I502T L1324P R1070W R117L **S1255P[b]** V201M	**3 Mutationen:** D443Y;G576A;R668C E92K F311L	-	**15 Mutationen:** A1006E A234D D443Y D443Y;G576A;R668C D924N E92K F311L G194R H939R I502T L1324P R1070W R117L **S1255P[b]** V201M
				28 Mutationen: A46D D1445N D985H E1104V	**1 Mutation:**	**25 Mutationen:** A46D D1445N D985H E1104V

RCT	**Einarmig**	**RWE (einarmig, nicht-interventionell)**				**In vitro**
VX21-445-124	VX21-445-125	VX22-CFD-016	Cromwell et al. (2024)	Burgel et al. (2024)	HEOR-23-445-014	FRT
				E292K E60K F1078S G1249R G628R G970S H1054D I601F I618N K464N L1065R N1303K Q552P R1066C R334W R600S R74W;V201M;D1270N R851L R933G S13F S977F T1057R T1086I V1153E	N1303K	E292K E60K F1078S G1249R G628R G970S H1054D I601F I618N K464N L1065R Q552P R600S R74W;V201M;D1270N R851L R933G S13F S977F T1057R T1086I V1153E
						390 weitere Mutationen

a: Das AWG B beinhaltet neben den Gating-Mutationen auf dem zweiten Allel auch alle Mutationen des AWG A.
b: Gating-Mutation
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, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, wird Ivacaftor herangezogen, welches im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.04.2024 festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2024-B-036) (2).

Den Patientinnen und Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie sowohl mit medikamentösen, symptomatischen Therapien als auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden (2). Im vorliegenden Modul 4 B wird bei der Evidenzdarstellung nicht jedes Mal erneut auf diese zusätzliche Gabe von BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen.

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 [FEV_1%])
- 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 B für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst 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.

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet B wird aufgrund fehlender vergleichender Daten die pivotale Studie des Anwendungsgebiets A zum Zwecke des Evidenztransfers betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt durch Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von Daten der Studie VX21-445-124 unter Berücksichtigung weiterer Evidenz wie der Registerstudie VX22-CFD-016 oder Burgel et al. (2024), welche Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets A und B umfassen. Auf diesen Studien basiert u. a. die europäische Zulassungserweiterung auf die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets. Ergänzend werden außerdem die Studien HEOR-23-445-014 sowie Cromwell et al. (2024) dargestellt. Insgesamt decken die Studien aus dem Versorgungsalltag 98 Mutationen ab, die nicht in der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) untersucht wurden, inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen.

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

Tabelle 4-2: Charakterisierung der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ableitung ZN
VX21-445-124	Doppelblinde, parallele RCT, Zulassungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX, BSC	24 Wochen	Evidenztransfer
VX21-445-125	Einarmige Verlängerungs-studie 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 Beobachtungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 72 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	24 Wochen	Unterstützend

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ableitung ZN
HEOR-23-445-014	Retrospektive einarmige Beobachtungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (>10 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	Mittlere Behandlungs-dauer 24,27 Monate	Unterstützend
Burgel et al. (2024)	Prospektive einarmige Beobachtungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (61 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	4 – 6 Wochen	Unterstützend
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
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, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation oder keine Gating-Mutation oder eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen oder Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren oder Personen ohne CF	A1

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
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: • 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	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Ivacaftor	E3	Andere Vergleichstherapien	A3

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
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.				

Da 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 4-9). Zusätzlich zu der Recherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Suche nach weiteren Untersuchungen (jeglichen Evidenzgrads) mit der zVT Ivacaftor durchgeführt (siehe Tabelle 4-10).

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

Studienqualität

Für das vorliegende Anwendungsgebiet konnte keine RCT identifiziert und eingeschlossen werden.

Die Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und exklusive einer

F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit (Evidenztransfer) der für Anwendungsgebiet A identifizierten Evidenz (RCT VX21-445-124). Für Anwendungsgebiet A umfasst diese Evidenz eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo. Die Studie weist insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Ergänzt werden die Erkenntnisse aus dem Evidenztransfer durch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX21-445-125, den Beobachtungsstudien VX22-CFD-016 und 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 diese Studien ergänzend als unterstützende Evidenz dargestellt, da sie wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im längerfristigen Behandlungsverlauf und im Behandlungsalltag liefern, und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Zudem wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit insgesamt 98 weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen im Vergleich zur RCT betrachtet. Damit liefern sie die bestverfügbare Evidenz zu Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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 können insgesamt **Anhaltspunkte** 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) herangezogenen 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 (3, 4).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren (10 Mutationen) beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit (Evidenztransfer) der Ergebnisse der RCT VX21-445-124. Mit der RCT VX21-445-124 liegt eine Studie mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

Als unterstützende Evidenz werden zudem die Verlängerungsstudie VX21-445-125 sowie die Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, 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 Studie anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet.

In der Zulassungsstudie VX21-445-124 zeigte sich unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patientinnen und Patienten, die eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV_1%), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Verbesserung bzw. Stabilisierung von Wachstumsparametern und des Ernährungszustands (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score), eine deutliche Verbesserung der pulmonalen Exazerbationen sowie eine Verbesserung in der Domäne Atmungssystem zur Symptomatik des anerkannten und validierten CFQ-R. Auch bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des 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. Im Studienverlauf trat ein Todesfall aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge auf, das nicht mit der Behandlung mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. Die betreffende Patientin oder der betreffende Patient starb im Alter von 70 Jahren nach früherem Tabakkonsum aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge. Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit wurden in der Studie VX21-445-124 keine auffälligen Abweichungen hinsichtlich der Häufigkeiten und des Musters der häufigsten UE unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Populationen mit F508del-Mutation beobachtet. So zeigten sich gegenüber Placebo in keiner der betrachteten Kategorien statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtraten der UE inklusive der Therapieabbruchrate. Einzelne Nachteile bei häufigen UE nach SOC und PT sowie UE von speziellem Interesse wirkten sich in der Gesamtbetrachtung im Vergleich zu Placebo nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus, für die sich hingegen deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zeigten. Die in der Studie VX21-445-124 gezeigten Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 insgesamt über 72 Wochen an.

Eine kurze Ergebnisübersicht der Studie VX21-445-124 ist in Tabelle 4-4 dargestellt. Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 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

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

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

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	
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS MW: 5,40 [-6,73; 17,52]; p=0,3717 Hedges' g: 0,33 [-0,40; 1,06]; p=0,3679	-	Zusatznutzen nicht belegt

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	
Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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

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]

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	
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			

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.

Fazit zur Studie VX21-445-124

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, zu positiven patientenrelevanten Effekten führt. Für Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets A ergibt sich somit unter Abwägung aller patientenrelevanten Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT BSC für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser wird aufgrund des möglichen Evidenztransfers (siehe Abschnitt „Übertragbarkeit der Ergebnisse von anderen Genotypen sowie von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten“) für Anwendungsgebiet B herangezogen.

Bestätigung der Studiendaten durch den Versorgungsalltag

Die Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 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 – 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 (FEV_1%)				
Gesamtpopulation	546	3,39 [2,14; 4,64]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	315	2,39 [0,68; 4,09]	-	-
Veränderung des BMI (≥20 Jahre)				
Gesamtpopulation	310	0,22 [-0,03; 0,47]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	169	0,31 [-0,02; 0,64]	-	-
Veränderung des BMI-Perzentil (<20 Jahre)				
Gesamtpopulation	307	0,81 [-0,95; 2,57]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	183	-0,02 [-2,24; 2,19]	-	-
i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Gesamtpopulation	815	-	0,39 [0,29; 0,53]	0,55 [0,38; 0,79]
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	420	-	0,42 [0,31;0,57]	0,70 [0,43; 1,14]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-7: 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]
G551D-Population (IVA vorbehandelt)	17	6,5 [1,1; 11,9]	0,6 [–0,2; 1,3]	–12,8 [–18,7; –7,0]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Ergebnisse der klinischen Studie können mit Daten des amerikanischen (VX22-CFD-016, 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 98 weitere (inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen), nicht durch die RCT abgedeckte Mutationen. Dies stellt die bestmögliche Evidenz für diese 98 Mutationen dar.

Die Studie VX22-CFD-016 basiert auf retrospektiv ausgewerteten Daten des US-amerikanischen Patientenregisters Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (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. Außerdem befanden sich Patientinnen und Patienten mit 8 verschiedenen Gating-Mutationen in der Auswertung. Hier konnte insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV_1%) von 4,53 Prozentpunkten (95%-KI: 3,50; 5,56) beobachtet werden. Auch in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit CFTR-Modulatoren (wie z. B. Ivacaftor) vorbehandelt waren, konnte eine Verbesserung von 3,32 Prozentpunkten (95%-KI: 2,06; 4,58) im Vergleich zur Vortherapie erzielt werden (siehe Tabelle 4-79). Insgesamt sind die Ergebnisse der Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) nach individueller Mutation wie z. B. nach der Gating-Mutation G551D konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation der Studie VX22-CFD-016 (siehe Tabelle 4-80). Auch bezüglich der Wachstumsparameter konnte eine Verbesserung sowohl im BMI von

0,65 kg/m^2 (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/Elexacaftor (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]).

Auch die Datenanalyse von Cromwell et al. (2024) untersuchte Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR (5). In der Analyse wurden 815 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 78 Mutationen beider AWG betrachtet, 15 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT und CFD-016. Zudem wurden hier 9 Gating-Mutationen und nur hier die Gating-Mutation S1255P betrachtet. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV_1%: 3,39 Prozentpunkte [95%-KI: 2,14; 4,64]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥20 Jahren: 0,22 kg/m^2 [95%-KI: -0,03; 0,47]) sowie eine Reduktion der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,55 [95%-KI: 0,38; 0,79]) erzielt werden. Patientinnen und Patienten mit Vortherapie mit CFTR-Modulatoren wie z. B. Ivacaftor erreichten ebenfalls Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV_1%: 2,39 Prozentpunkte [95%-KI: 0,68; 4,09]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥20 Jahren: 0,31 kg/m^2 [95%-KI: -0,02; 0,64]) sowie eine Reduktion der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,70 [95%-KI: 0,43; 1,14]). Diese ähnlichen Verbesserungen sind bemerkenswert und zeigen die Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vorher-Nachher-Vergleich zur Therapie mit anderen CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor.

Im Rahmen eines Compassionate Use-Programms (CUP) (Burgel et al. (2024)) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden (6). In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten mit 61 Mutationen (inklusive 6 Gating-Mutationen) des gesamten AWG betrachtet, 28 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT, CFD-016 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 FEV_1%: 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 17 mit Ivacaftor vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit der häufigen Gating-

Mutation G551D untersucht. Auch hier zeigten sich deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV_1%: 6,5 Prozentpunkte [95%-KI: 1,1; 11,9]), des Körpergewichts (mittlere Zunahme: 0,6 kg [95%-KI: -0,2; 1,3]) sowie der Schweißchlorid-Konzentration (mittlere Verringerung: -12,8 mmol/L [95%-KI: -18,7; -7,0]). Auch hier zeigen die vergleichbaren Verbesserungen im Vorher-Nachher-Vergleich zur Therapie mit Ivacaftor die Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

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 FEV_1%: 3,3 Prozentpunkte [95%-KI: 1,8; 4,9]) und des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥18 Jahren: 0,62 kg/m^2 [±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% (7).

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 115 Mutationen, inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen. Darüber hinaus zeigt der Vergleich anhand von vorbehandelten Patientinnen und Patienten in mehreren Studien, dass die Therapie mit der Tripel-Kombination effektiver ist als mit der zVT Ivacaftor allein. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden diese Daten ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen von CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen, exklusive Gating- und F508del-Mutationen, auf Patientinnen und Patienten mit anderen Nicht-Klasse-I-Mutationen, inklusive mindestens einer Gating-Mutation in derselben bzw. unterschiedlicher Altersgruppe (2-5 Jahre) diskutiert.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (8) 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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert (9). Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Diese sieht die EMA in der vorliegenden Indikation gegeben: So stellt sie fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie

sowie auf Basis der Studiendaten für 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 (10). 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 (11).

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

Evidenztransfer von anderen Genotypen

Der Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ermöglicht einen mutationsübergreifenden Evidenztransfer: 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). 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, nicht nur bei vielen mutierten Proteinversionen, sondern auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist (12). 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 (13). 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 inkl.

8 Gating-Mutationen, die nicht durch die RCT abgedeckt sind (insgesamt 82 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 FEV_1%, 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). Diese schließen auch die häufigsten Gating-Mutationen (G551D und R117H) mit ein. Bezogen auf die Vortherapie zeigen die Daten, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen mittels FEV_1% (3,32 Prozentpunkte, siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7) sowie der pulmonalen Exazerbationen (PEx) (56%) im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor erzielt werden konnte (14).

In Cromwell et al. (2024), einer weiteren Studie aus dem amerikanischen Versorgungsalltag, wurde eine große Kohorte mit bis zu 315 mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten (davon 173 mit G551D- und 111 mit R117H-Mutation bzw. Patientinnen und Patienten mit 7 weiteren Gating-Mutationen) untersucht. Auch hier konnten Vorteile der Therapie mit der Triple-Kombination gegenüber der CFTR-Modulator-Vortherapie bezüglich der Lungenfunktion (FEV_1%: 2,39 Prozentpunkte), des Ernährungszustands (z. B. BMI: 0,31 kg/m^2) und der pulmonalen Exazerbationen (70%) beobachtet werden (5).

Im Rahmen des berichteten CUP (6) 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 für die in Deutschland häufigste Mutation des vorliegenden Anwendungsgebiets (G551D) eine mit den Daten der RCT vergleichbare Steigerung der Lungenfunktion, des Gewichts sowie Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor (6). 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.

Insgesamt liegt anhand der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Analysen Evidenz aus dem amerikanischen, französischen und britischen Versorgungsalltag für insgesamt 115 Mutationen vor, davon 98 Mutationen für das AWG B (inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen), die nicht durch die RCT abgedeckt wurden. Die Daten zeigen für mit Ivacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Gating- aber ohne F508del-Mutation ähnliche Verbesserungen durch die Triple-Kombination als ohne Vortherapie und weisen damit auf die Überlegenheit der Triple-Kombination im Vergleich zur Monotherapie mit Ivacaftor auch im AWG B hin.

Zusammenfassend bestätigen somit die Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 und 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. Darüber hinaus 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. Schließlich zeigt die Verbesserung der Lungenfunktion, Gewichtsparameter und PEx bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der Vortherapie mit CFTR-Modulatoren in den Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024), dass die Tripel-Kombination nicht nur deutliche Vorteile gegenüber der symptomatischen Therapie, sondern auch gegenüber der zVT Ivacaftor aufweist.

Außerdem zeigt die in Modul 3 dargestellte Registeranalyse (15), dass in Deutschland 19 der 93 Patientinnen und Patienten des AWG B sowohl eine Gating-Mutation als auch eine der 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden, in der RCT eingeschlossenen Mutationen aufweisen; diese Patientinnen und Patienten haben also zwei Mutationen, die von der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) profitieren. Es ist davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten ähnlich gut ansprechen wie die Patientinnen und Patienten der RCT. Denn die zuvor genannten Ergebnisse des Versorgungsalltags zeigen, dass unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutliche Verbesserungen im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor beobachtet werden.

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 (MF)-, 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 (16). 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 (17-22). 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 Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets B übertragen werden. Diese Übertragung war auch für die EMA im Rahmen der Zulassung maßgeblich (11).

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass, entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren die Übertragbarkeit von Patientendaten anderer Genotypen auf Patientinnen und Patienten des gleichen Alters sowie jüngere Patientinnen und Patienten aus 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 (23, 24).

- 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 (4.3.1.3.2, (14)).

- 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 (25-28).

- 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 registerbasierten Studien VX22-CFD-016, 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, und inklusive häufiger Gating-Mutationen, 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 (6). 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).

- Daten aus dem Versorgungsalltag konnten deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstums-/Gewichtsparameter, Schweißchlorid-Konzentration und PEx unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren (inklusive der zVT Ivacaftor) zeigen (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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, inklusive mindestens einer Gating- und exklusive einer 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 (29, 30). 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 (30). Auch der G-BA akzeptierte den Evidenztransfer und vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (29). 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 (29).

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 auf Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating- und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (11).

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 (31), die auf eine intrauterine Schädigung der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen ist (32). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (31, 33-35). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (36). Auch Lebererkrankungen (37) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (38, 39) 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 (40). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patientinnen und -Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (39, 41-43). 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 (44) und einer verbesserten Lebenserwartung (44-47) 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 (48, 49). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (33, 50). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (51), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen, auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (36, 52) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden.

Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei (Klein-)Kindern konsequent weitere Therapien, wie z. B. Inhalationen, geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die

multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikation des kausal wirksamen Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit 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“ (53). 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“ (53). 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“ (54). 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 Ivacaftor gesteigert werden kann (55). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens acht Jahre, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei Gating-Mutationen bzw. Klasse-III-Mutationen treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der Nukleotid-Bindedomänen (NBD) des CFTR-Proteins auf, wodurch letztlich der Chloridionentransport deutlich reduziert wird (56, 57). Ähnlich wie die Klasse-II-Mutationen sind auch Gating-Mutationen mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert (58).

Für CF-Patientinnen und -Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, steht in der Altersgruppe ab 2 Jahren das effektive, kausale Therapeutikum Ivacaftor zur Verfügung, mit dem die beeinträchtigte Gating-Funktion verbessert und der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Durch die Kombination mit den Wirkstoffen Tezacaftor und Elexacaftor, die einerseits den Transport sowie die Faltung des naszenten CFTR-Proteins verbessern und andererseits im Fall von Elexacaftor synergistisch mit Ivacaftor die Gating-Funktion steigern, kann die CFTR-Funktion der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter verbessert werden. Hierbei adressiert die Tripel-Kombination nicht nur den Gating-Defekt effektiver als Ivacaftor allein, sondern behandelt auch alle weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen auf dem zweiten Allel. Da die fehlende CFTR-Funktion die singuläre Krankheitsursache der CF ist, lässt jede Verbesserung der CFTR-Funktion ein verbessertes klinisches Ansprechen erwarten. Es ist also wichtig, durch die bestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität die Progression der Erkrankung so stark wie möglich zu bremsen. Dadurch kann eine weitere Gewebedegeneration noch deutlicher verlangsamt werden. So zeigen Daten einer Überlebenszeit-Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens acht Jahre gegenüber der zVT Ivacaftor. Dies spricht für eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns (55). Es besteht daher weiterhin ein bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patientinnen und -Patienten mit Gating-Mutation, da diese meist nicht die CFTR-Funktion gesunder Genträger erreichen (38).

Die Gesamtschau der Daten in Anwendungsgebiet A zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, zu positiven patientenrelevanten Effekten führt. Für Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets A ergibt sich somit unter Abwägung aller patientenrelevanten Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT BSC für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (siehe Modul 4 A).

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 (6). 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 (inklusive der häufigsten Gating-Mutationen), zeigten ein in sich kohärentes und mit Daten der RCT vergleichbares Ansprechen auf die Tripel-Kombination. 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 115 Mutationen, davon 98 Mutationen (inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen), die nicht von der RCT abgedeckt wurden. Darüber hinaus konnte in den Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) eine deutliche Verbesserung bei Patienten mit Gating-Mutationen gegenüber der Vortherapie mit CFTR-Modulatoren (inklusive der zVT Ivacaftor) gezeigt werden. Dieser Vorher-Nachher-Vergleich weist auf die Überlegenheit bzw. den Zusatznutzen der Triple-Kombination gegenüber der zVT Ivacaftor hin.

Außerdem tragen etwa ein Fünftel der in Deutschland lebenden Patienten und Patientinnen sowohl eine Gating-Mutation als auch eine der 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden, in der RCT eingeschlossenen Mutationen. Es ist davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten ähnlich gut ansprechen wie die Patientinnen und Patienten der RCT. 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 Ergebnisse der registerbasierten Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Cromwell et al. (2024) sowie Burgel et al. (2024) die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, als Schätzung für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, herangezogen werden.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet B ein Zusatznutzen. Da für diese Altersgruppe keine direkte Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden. Daher liegt für **Anwendungsgebiet B** ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Das Arzneimittel Kaftrio® ist eine Festkombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor[2]), 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 (59). Im April 2021 wurde das Anwendungsgebiet auf alle Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen erweitertet (60). 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 (61, 62).

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 B umfasst Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und exklusive einer 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) Ivacaftor 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) (63), 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, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, wird Ivacaftor herangezogen, welches im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.04.2024 festgelegt wurde (Beratungsanforderung 2024-B-036) (2).

Den Patientinnen und Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie sowohl mit medikamentösen, symptomatischen Therapien als auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden (2).

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 [FEV_1%])
- 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 keine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Daher werden ergänzend als Evidenz aus dem Versorgungsalltag die Registerstudien VX22-CFD-016 und

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 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Population	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation oder keine 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	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
	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	Ivacaftor	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 B zu beurteilende Population der 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, 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, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, wird Ivacaftor herangezogen, welches 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 (64).

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

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT identifiziert wurde, wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads durchgeführt.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation oder keine 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: • einmal täglich Ivacaftor 150 mg/ Tezacaftor 100 mg/ Elexacaftor 200 mg (morgens) plus Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
	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	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	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	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
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 B zu beurteilende Population der 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, 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.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Zusätzlich zu der Recherche nach weiteren Untersuchungen (jeglichen Evidenzgrads) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Suche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zVT Ivacaftor durchgeführt.

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zVT

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation oder keine Gating-Mutation oder eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen oder Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren oder Personen ohne CF	A1

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Intervention	Für Patientinnen und Patienten von 2 bis <6 Jahren und ≥7 kg bis <14 kg: • Oral 2x täglich Ivacaftor 50 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren und ≥14 kg bis <25 kg: • Oral 2x täglich Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und ≥25 kg: • Oral 2x täglich Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	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	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
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 B zu beurteilende Population der Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch der zVT Ivacaftor (65).

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 –ergebnissen[4]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

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

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-Statements[7] 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 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)
- FEV_1% (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.

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)
- FEV_1% (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±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 Bronchodilatatoren, 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)
- FEV_1 (Median, IQR)
- FEV_1% (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)
- FEV_1% (Median, IQR)
- FEV_1% 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 mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten folgende Charakteristika erhoben:

- Mindestens ein G551D Allel (n, %)
- Höchste Schweißchlorid-Konzentration <60 mmol/L (n, %)
- Vorbehandlung mit IVA und TEZ/IVA (n, %)
- IVA-Behandlung (Median, IQR)
- IVA jemals verschrieben (ja, <12 Monate vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX)
- TEZ/IVA-Behandlung (Median, IQR)
- TEZ/IVA jemals verschrieben (ja, <12 Monate vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens mittels Evidenztransfer 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 dargestellt.

Die im Dossier in Anwendungsgebiet A (siehe Modul 4 A) dargestellten und operationalisierten sowie indirekt über den Evidenztransfer herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden beschrieben.

Morbidität

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Der mittels Spirometrie erhobene Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert (FEV_1%) kann wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF liefern. FEV_1 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 FEV_1 als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (64). Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator (Lumacaftor/Ivacaftor) FEV_1 als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie den BMI sowie die Häufigkeit von Exazerbationen), der bei Verringerung mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (66).

Um vergleichbare Werte einzelner Patientinnen und Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert (FEV_1%) (64).

Die Messung des FEV_1 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 Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Die Ergebnisse zur Veränderung des FEV_1% 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 (64). 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 (67). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV_1% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften (67). 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 (66).

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 (68).

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 (69, 70). 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 (71, 72). Zudem wurde der BMI in früheren G-BA-Beschlüssen als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt (3, 4, 24, 73).

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 Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Modul 4 A, 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 (74). 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 (75). 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 (76).

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 (77), 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 (78-80). 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 (78, 80-83).

Die starke Assoziation zwischen höherer CFTR-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen CFTR-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (84). 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 erreichten (80). Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu entwickeln und der Chlorid-Konzentration im Schweiß (85). 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 (86).

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 (87). 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.“ (4, 73, 88-91).

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 (92). 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 (93, 94). 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 mL/1,73 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 (95). Damit wird das Unterschreiten eines validen Schwellenwertes eines diagnostischen Parameters als patientenrelevant anerkannt. Wie oben beschrieben wird auch bei einer Schweißchlorid-Konzentration von <30 mmol/L keine CF-Diagnose gestellt und keine CF-Behandlung eingeleitet. Für CF-Patientinnen und -Patienten bedeutet das Erreichen einer Schweißchlorid-Konzentration von <30 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 Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.3.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Modul 4 A, 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 (96-99). Jede Exazerbation steigert das Risiko einer weiteren Exazerbation (97, 100). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (101). Die Häufigkeit dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden (96). 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) (3, 4, 24, 73)) und zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (102), bzw. von 6 bis 11 Jahren (72) 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 (66).

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 Hämoptyse (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 Modul 4 A, 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.

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 (103, 104) und in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird (105-109).

Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (103, 110-112). Auch der G-BA hat den CFQ-R bereits zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation CF herangezogen (3).

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 Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.5.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Auswertungsmethodik in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 findet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3.5.

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 Betreuern und Angehörigen (113, 114). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (115, 116). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (104).

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 (112). Dementsprechend hat der G-BA den CFQ-R bereits zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation CF herangezogen (3).

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 Modul 4 A, 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 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 Studienauswertung 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 Prüfärztin 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 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.

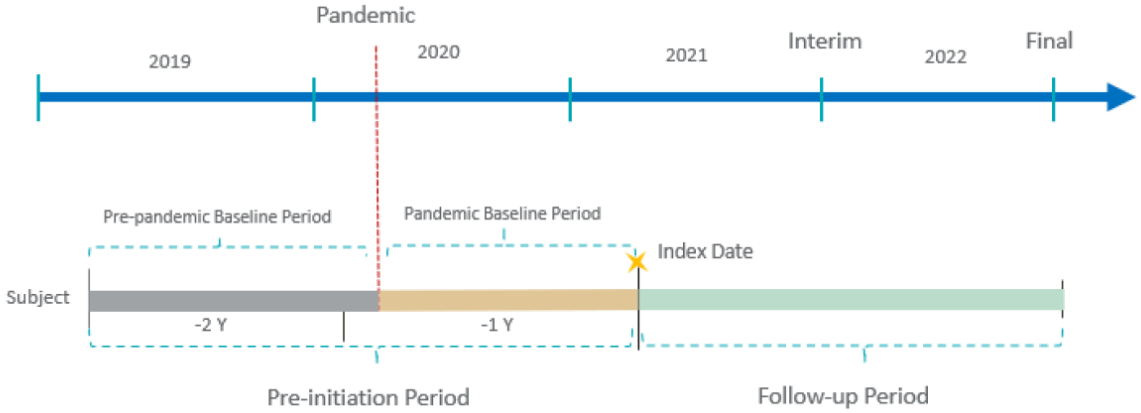


Abbildung 4-1: Analyse der pulmonalen Exazerbationen in der retrospektiven Beobachtungsstudie VX22-CFD-016

Für kontinuierliche Endpunkte (FEV_1%, 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 FEV_1% 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 FEV_1%-Messungen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die FEV_1%-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.

HEOR-23-445-014

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

Für den Endpunkt FEV_1% 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, FEV_1% 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 (FEV_1%) 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 FEV_1%, 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 Heterogenitätsschätzung[8] 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

[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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] werden.

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

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

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

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

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

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

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

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 (FEV_1%) 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 (FEV_1%) 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 (FEV_1%), 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.

Cromwell et al. (2024)

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 darstellen[11]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[12] 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

[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.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: 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
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	Im Studienarm Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zzgl. Ivacaftor der Studie VX20-121-103 befinden sich lediglich 2 Patientinnen und Patienten exklusive einer F508del-Mutation und inklusive mindestens einer Gating-Mutation. Auf eine Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3 wird daher aufgrund des Schutzes von Patientendaten verzichtet.
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.

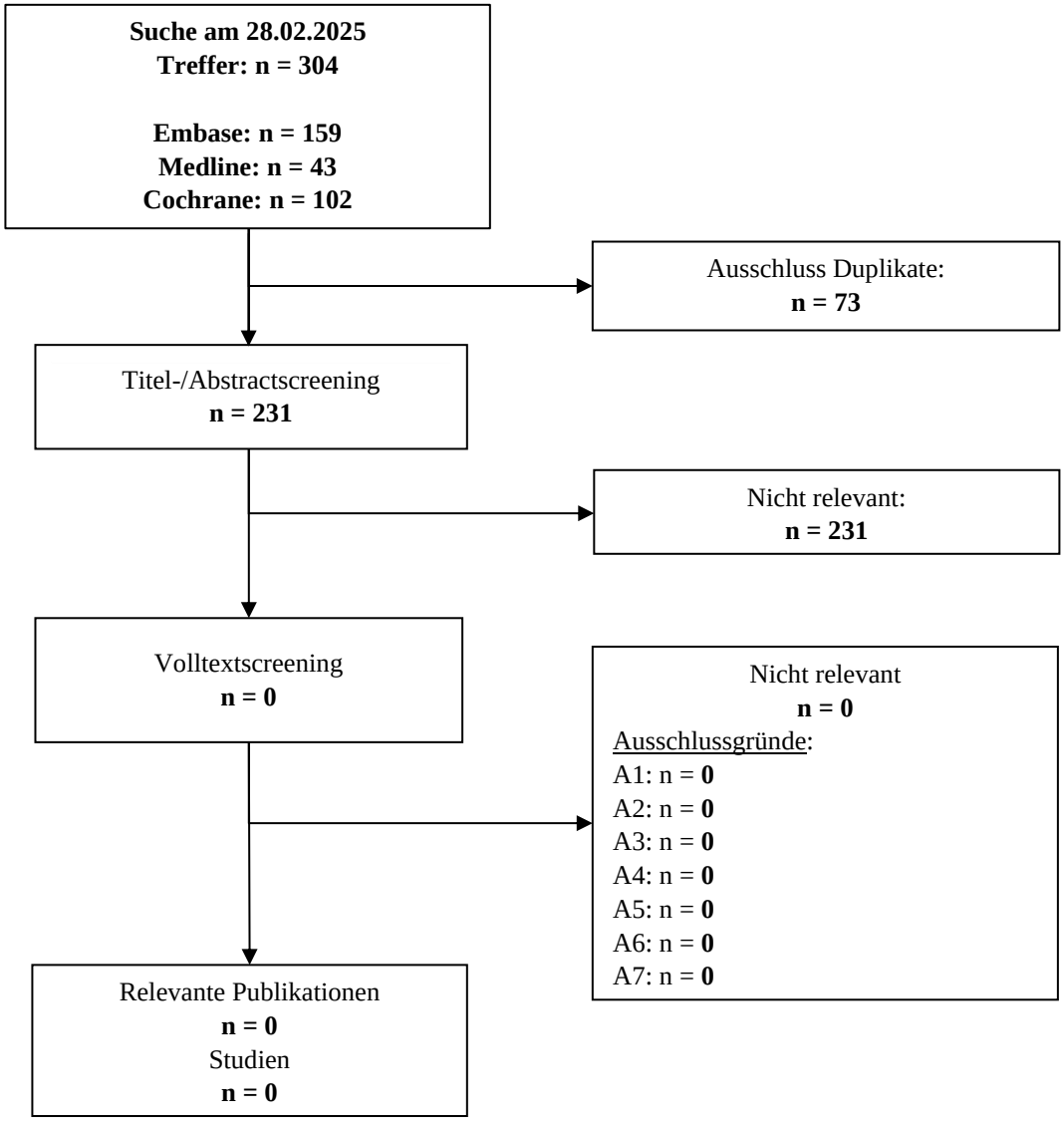


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-13: 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)**
-				
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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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						
-						
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** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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 4-21: 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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

[16] unbesetzt

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-25 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 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Es konnte keine passende RCT identifiziert werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-26: 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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: 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 4-32: 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 4-33: 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 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

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

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

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT identifiziert wurde, wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads durchgeführt.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-35: 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
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
HEOR-23-445-014	nein	ja	abgeschlossen	2020-2023	IVA/TEZ/ELX+IVA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

Suche nach Literatur mit dem zu bewertenden Arzneimittel

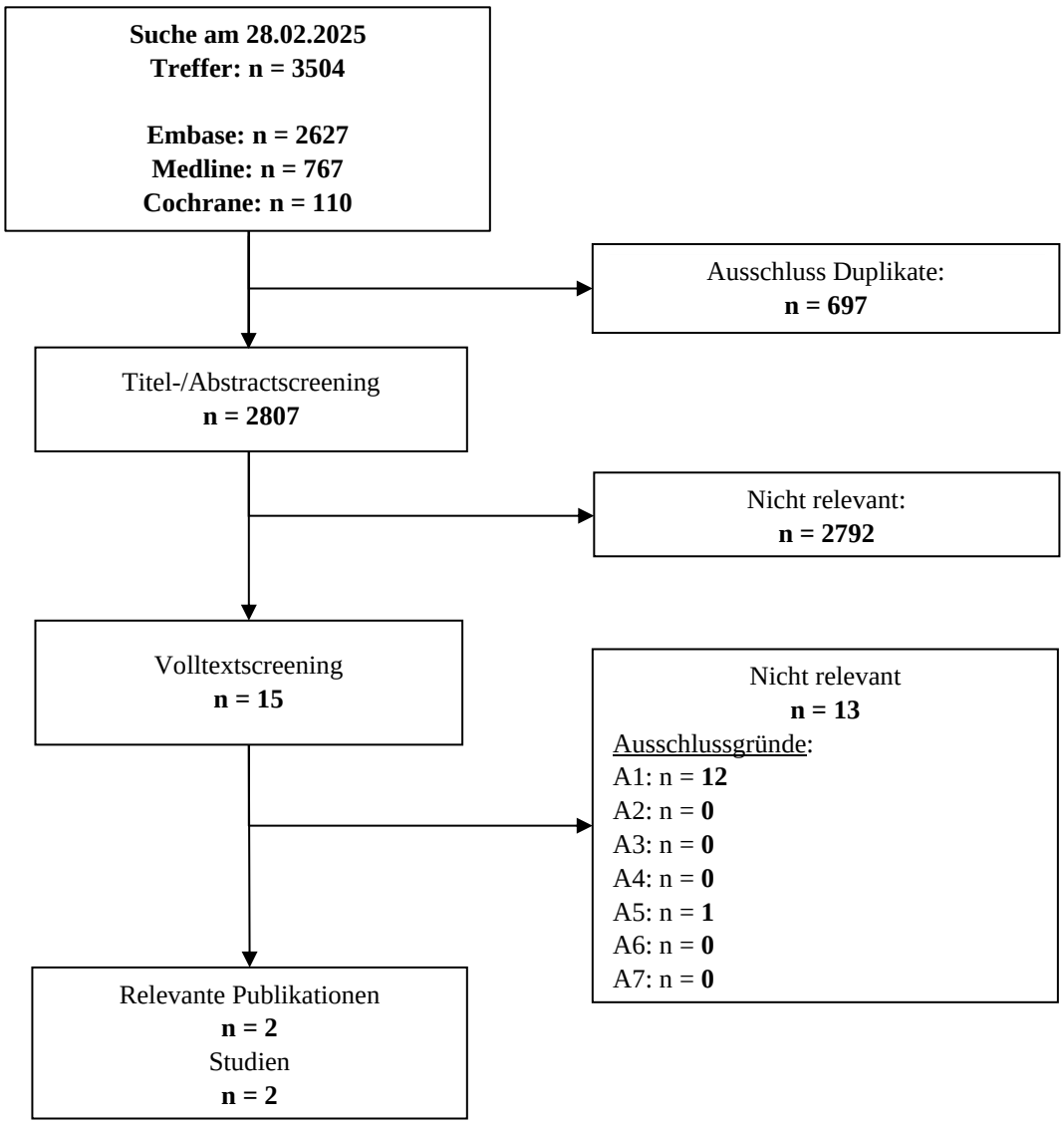


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 28.02.2025 durchgeführt und erzielte insgesamt 3.504 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=697) verblieben 2.807 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 2.792 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 15 Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden 13 Publikationen ausgeschlossen, teils aufgrund zu geringer

Patientenzahlen. Auf eine Darstellung von individuellen Patientendaten wurde verzichtet. Somit verblieben zwei relevanten Publikationen (5, 6) (Abbildung 4-3).

Suche nach Literatur mit der zVT

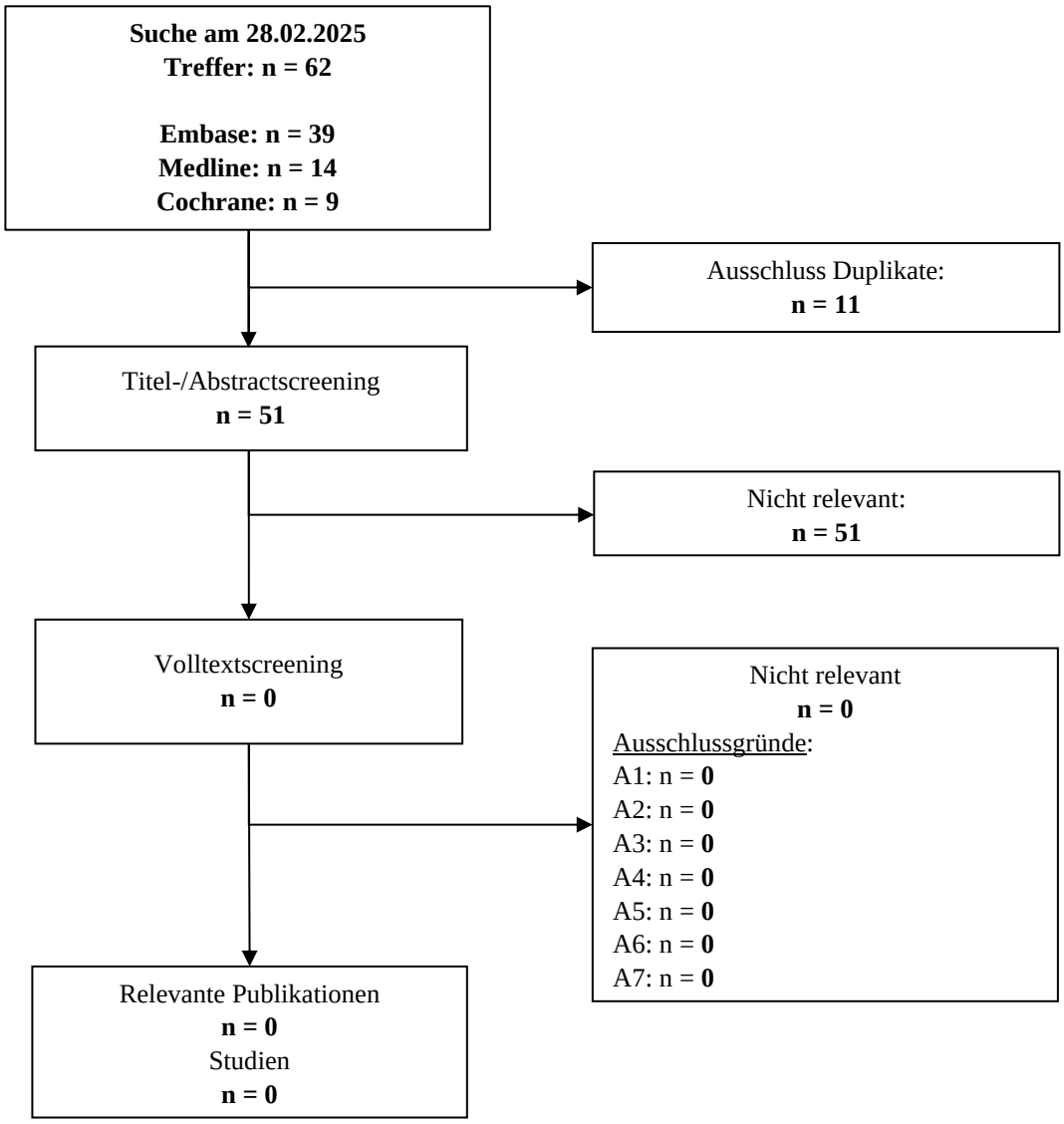


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zVT

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zVT wurde am 28.02.2025 durchgeführt und erzielte insgesamt 62 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=11) verblieben 51 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 51 Treffer als nicht relevant

eingestuft und ausgeschlossen. Somit verblieben keine relevanten Publikationen (Abbildung 4-4)

Eine Analyse der Zulassungsstudien zur zVT Ivacaftor ergab darüber hinaus, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten sowohl eine F508del- als auch eine Gating-Mutation aufwiesen. Diese Studien enthielten nur wenige Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiet B. Aufgrund zu geringer Patientenzahlen und daraus resultierender unzureichender statistischer Power konnten diese Daten nicht für einen Vergleich herangezogen werden.

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 Anhang 4-D.

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

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

Studienregistersuche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Studienregistersuche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 4-38 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.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 4-41: 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])**
VX22-CFD-016	ja	ja	nein	ja (117)	-	nein
HEOR-23-445-014	nein	ja	nein	nein	-	ja (7)
Burgel et al. (2024)	nein	nein	ja	nein	-	ja (6)
Cromwell et al. (2024)	nein	nein	ja	nein	-	ja (5)

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.

Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.2 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 4-43: 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
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.	Prä-Initiierungsphase Bis zur zwei Jahre vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX. Indexdatum: Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX (21.10.2019 bis 01.12.2022) Follow-Up Phase: bis zum 31.12.2022 oder bis zum Verlust der Nachverfolgung, Tod, Behandlungsabbruch oder Lungen-transplantation (je nachdem, welches der Ereignisse zuerst eintrat) Datenschnitte: Interimsanalyse: 31.12.2021 Finale Analyse: 31.12.2022	Ort der Durchführung: Patientinnen und Patienten aus dem US CFFPR Zeitraum der Durchführung: Bis zu zwei Jahre vor dem Indexdatum (21.10.2019 bis 01.12.2022) bis 31.12.2022	Primärer Endpunkt: FEV_1% Sekundäre Endpunkte: 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
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.	Ort der Durchführung: Patientinnen und Patienten aus der UK Cystic Fibrosis Registry (CFR) Zeitraum der Durchführung 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[a] 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.	Ort der Durchführung: 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

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.	Ort der Durchführung Patientinnen und Patienten aus dem US CFFPR	FEV_1% BMI BMI-Perzentil pulmonale Exazerbation Todesfälle
a: 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. Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (117), KRM der Studie HEOR-23-445-014 (7), Burgel et al. (2024) (6) und Cromwell et al. (2024) (5)						

Tabelle 4-44: 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.***
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.	
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: Studienbericht der Studie VX22-CFD-016 (117), KRM der Studie HEOR-23-445-014 (7), Burgel et al. (2024) (6), Cromwell et al. (2024) (5)		

Tabelle 4-45: 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]

Studie VX22-CFD-016	**IVA/TEZ/ELX N=422**
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]
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 (117)

Tabelle 4-46: 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
Komorbiditäten, n (%)	
CF-bezogener Diabetes mellitus	21 (12,3)
Lebererkrankung	8 (4,7)
pankreatische Insuffizienz	85 (49,7)
allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)	14 (8,2)
Lungeninfektionen, n (%)	
nichttuberkulöses Mycobacterium abscessus	9 (5,3)
chronische Staphylococcus aureus-Infektion	60 (35,1)
chronische Pseudomonas aeruginosa-Infektion	58 (33,9)
Burkholderia-Infektion	5 (2,9)

Studie HEOR-23-445-014	**IVA/TEZ/ELX** **N=171**
Medikation zu Baseline und nach Initiierung von IVA/TEZ/ELX	
Inhalative Bronchodilatatoren, n/N (%)	
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Bronchodilatatoren erhielten[a]	100/171 (58,5)
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Bronchodilatatoren erhielten[b]	99/100 (99,0)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Bronchodilatatoren erhielten[a]	80/131 (61,1)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Bronchodilatatoren erhielten	79/80 (98,8)
Inhalative Kortikosteroide, n/N (%)	
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Kortikosteroide erhielten[a]	33/171 (19,3)
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Kortikosteroide erhielten[b]	29/33 (87,9)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Kortikosteroide erhielten[a]	22/131 (16,8)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Kortikosteroide erhielten[b]	17/22 (77,3)
Mannitol, n/N (%)	
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline Mannitol erhielten[a]	5/171 (2,9)
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up Mannitol erhielten[b]	5/5 (100)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline Mannitol erhielten[a]	<5[c]
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up Mannitol erhielten[b]	<5[c]
DNase, n/N (%)	
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline DNase erhielten[a]	123/171 (71,9)
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up DNase erhielten[b]	121/123 (98,4)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline DNase erhielten[a]	96/131 (73,3)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up DNase erhielten[b]	90/96 (93,8)
Hypertone Kochsalzlösung, n/N (%)	

Studie HEOR-23-445-014	**IVA/TEZ/ELX N=171**
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline hypertone Kochsalzlösung erhielten[a]	54/171 (31,6)
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up hypertone Kochsalzlösung erhielten[b]	52/54 (96,3)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline hypertone Kochsalzlösung erhielten[a]	36/131 (27,5)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up hypertone Kochsalzlösung erhielten[b]	32/36 (88,9)
Inhalative Antibiotika, n/N (%)	
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Antibiotika erhielten[a]	66/171 (38,6)
Jahr 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Antibiotika erhielten[b]	60/66 (90,9)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline inhalative Antibiotika erhielten[a]	54/131 (41,2)
Jahr 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zu Follow-up inhalative Antibiotika erhielten[b]	44/54 (81,5)
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 (7)	

Tabelle 4-47: 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]

Burgel et al. (2024)	**IVA/TEZ/ELX N=479**
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]
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) (6)	

Tabelle 4-48: 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	362 (44,42)
weiblich	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	406 (49,82)
≥18 Jahre	409 (50,18)

Cromwell et al. (2024)	**IVA/TEZ/ELX Gesamt N=815**
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	706 (86,63)
schwarz	51 (6,26)
amerikanische Ureinwohner oder hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner	<5
asiatisch oder andere	51 (6,26)
Ethnie, n (%)	
hispanisch	118 (14,48)
Krankenversicherung[c], n (%)	
Private	414 (50,80)
Medicare/Medicaid/Staat	266 (32,64)
Tricare/Militär/Indische Gesundheit	23 (2,82)
keine	6 (0,74)
fehlend	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 (5,6)
40-70	160 (22,3)
70-90	176 (24,6)
>90	340 (47,5)
fehlend	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	

Cromwell et al. (2024)	**IVA/TEZ/ELX Gesamt N=815**
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	698
PA positiv	249 (35,67)
MRSA	123 (17,62)
MSSA	355 (50,86)
Burkholderia Spezies	15 (2,15)
B. cepacia jemals gemeldet	47 (5,77)
Aspergillus	74 (10,60)
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)

Cromwell et al. (2024)	**IVA/TEZ/ELX Gesamt N=815**
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 angeben, 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) (5)	

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Cromwell et al. (2024)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cromwell et al. (2024)	**Vorbehandelte[a] Patientinnen und Patienten (Ivacaftor oder Tezacaftor/ Ivacaftor) N=467**
Geschlecht, n (%)	
weiblich	250 (53,53)
Jede angegebene hispanische Ethnie, n (%)	58 (12,4)
Mindestens ein G551D Allel, n (%)	165 (35,33)
Geeignet für IVA oder TEZ/IVA und nicht verschrieben, n (%)	-
Alterskategorie, n (%)	
<18 Jahre	215 (46,04)
≥18 Jahre	252 (53,96)
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [Jahre]	
Median [IQR]	3,1 [0,2-16,7]
Höchste Schweißchlorid-Konzentration <60 mmol/L, n (%)	95 (20,34)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L]	
Median [IQR]	83,0 [62,0-102,0]

Cromwell et al. (2024)	**Vorbehandelte[a] Patientinnen und Patienten (Ivacaftor oder Tezacaftor/ Ivacaftor) N=467**
Krankenversicherung, n (%)	
Privat	275 (58,89)
Medicare/Medicaid/Staat	150 (32,12)
Tricare/Militär/Indische Gesundheit	k. A.
keine	<5
fehlend	24 (5,14)
FEV_1% Kategorie[a], n (%)[b]	
<40	28 (7,0)
40-70	85 (21,7)
70-90	102 (26,0)
>90	177 (45,2)
fehlend	75
Körpergewicht[a] [Perzentile]	
Median [IQR]	63,7 [33,6-88,7]
Körpergröße[a] [Perzentile]	
Median [IQR]	43,6 [18,4-72,1]
BMI[a] [Perzentile]	
Median [IQR]	68,4 [42,6-89,8]
BMI[a] [kg/m^2]	
Median [IQR]	24,2 [21,5-28,3]
I.v. behandelte pulmonale Exazerbationen	
MW±SD	0,4±0,9
Gesamte Hospitalisierungen	
MW±SD	0,4±0,9
Nächte im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen	
MW±SD	13,3±16,6
Infektionsstatus, n (%)	
getestet auf bakterielle Kulturen	437 (93,58)
PA positiv[c]	146 (33,41)
MRSA[c]	68 (15,56)
MSSA[c]	206 (47,14)

Cromwell et al. (2024)	**Vorbehandelte[a] Patientinnen und Patienten (Ivacaftor oder Tezacaftor/ Ivacaftor) N=467**
Medikation/Therapien, n (%)	
Pankreasenzyme	256 (58,18)
Dornase alfa	354 (80,45)
hypertonische Kochsalzlösung	281 (63,86)
inhaliertes Tobramycin	126 (28,64)
chronisch orale Antibiotika	153 (34,77)
Vorbehandlung mit IVA und TEZ/IVA, n (%)	70 (14,99)
IVA-Behandlung [Tage]	
Median [IQR]	1658,0 [895,0-2605,0]
IVA jemals verschrieben, n (%)	
ja	425 (91,0)
<12 Monate vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX	334 (78,6)
TEZ/IVA-Behandlung [Tage]	
Median [IQR]	420,0 [153,0-843,0]
TEZ/IVA jemals verschrieben, n (%)	
ja	112 (23,9)
<12 Monate vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX	99 (88,4)

a: 12 Monate vor der ersten Behandlung mit IVA/TEZ/ELX.
b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die nicht fehlenden Angaben.
c: 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) (5)

Tabelle 4-50: 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 (117)	

Tabelle 4-51: 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 (7)	

Tabelle 4-52: 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) (6)	

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

Unterstützend werden im Folgenden die Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014 sowie die Publikation Burgel et al. (2024) und Cromwell et al. (2024) als Evidenz aus dem Versorgungsalltag dargestellt.

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 4-5). 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.

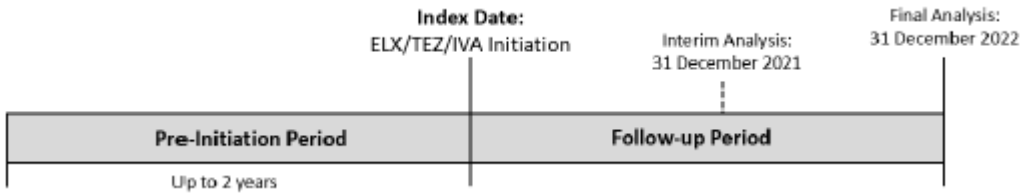


Abbildung 4-5: Schematischer Ablauf der Studie VX22-CFD-016

Es wurden FEV_1%, 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 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 FEV_1%-Wert lag im Mittel bei 74,2%. Des Weiteren lag zu Baseline der BMI im Schnitt bei 23,37 kg/m^2 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 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 4-5).

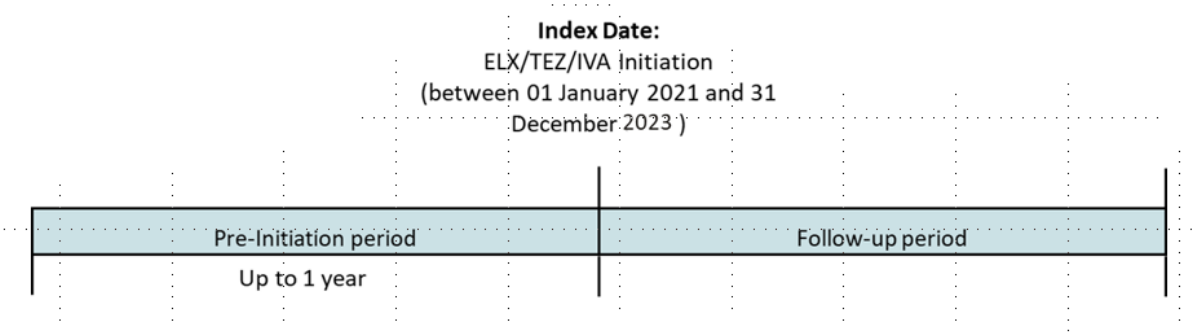


Abbildung 4-6: Schematischer Ablauf der Studie HEOR-23-445-014

Es wurden FEV_1%, 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 FEV_1%-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/m^2.

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 Bronchodilatatoren, 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 (FEV_1% ≤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 FEV_1% 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 (FEV_1%), 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 FEV_1% 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.

- G551D-Population (vorbehandelt): Patientinnen und Patienten mit mindestens einer G551D-Mutation im CFTR-Gen, die mit Ivacaftor vorbehandelt wurden.

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/Elexacaftor 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/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Erhoben wurden die Endpunkte FEV_1%, 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/Elexacaftor (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 FEV_1% lag bei 85,0% und die Patientinnen und Patienten im Alter von >20 Jahren wiesen im Median einen BMI von 23,9 kg/m^2 auf. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten wurde bereits mit Dornase alfa (82,44%) und hypertonischer 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/Elexacaftor [zuzüglich Ivacaftor]) wird eine weitere Subpopulation in diesem Dossier dargestellt. Die Unterteilung erfolgt wie folgt:

- Vorbehandelte Patientinnen und Patienten: Zu den Subpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten zählten Patientinnen und Patienten, die bereits vor der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) mit einem CFTR-Modulator, entweder Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor, behandelt wurden.

In Cromwell et al. (2024) wurden 467 Patientinnen und Patienten, bevor diese mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt. Der Anteil an weiblichen Patientinnen betrug 53,53% und 35,33% der Patientinnen und Patienten hatte mindestens ein G551D Allel. Insgesamt wiesen maximal[20] 352 Patientinnen und Patienten Gating-Mutationen auf. Dabei wurden 9 der 10 Gating-Mutationen erfasst. Insgesamt 53,96% der Patientinnen und Patienten war ≥18 Jahre und das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 3,1 Jahren. Die Schweißchlorid-Konzentration lag im Median bei 83,0 mmol/L und 45,2% der Patientinnen und Patienten hatten ein FEV_1% von >90%. Der BMI lag im Median bei 24,2 kg/m^2 und im Mittel verbrachten die Patientinnen und Patienten 13,3 Nächte im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten wurde bereits mit Dornase alfa (80,45%) und hypertonischer Kochsalzlösung (63,86%) behandelt. Ebenso wurden bereits 14,99% der Patientinnen und Patienten sowohl mit Ivacaftor als auch mit Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorbehandelt. Die Behandlung mit Ivacaftor lag im Median bei 1.658,0 Tagen und für Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 420,0 Tagen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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 die in Deutschland häufigsten Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (G551D und R117H) mit ein. Die Ärztinnen und Ärzte behandelten die Patientinnen und Patienten nach

[20] Die Angabe beruht auf Einzelallelen, wobei homozygote Individuen nur einmal gezählt wurden. Drei Mutationen, deren Allelzahlen unter fünf Patientinnen und Patienten waren, wurden aus Datenschutzgründen nicht quantitativ dargestellt und hier mit vier gezählt.

ihrem medizinischen Ermessen und gemäß dem Versorgungsstandard. Dies entspricht dem Vorgehen in der Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten in Deutschland (118). 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 die häufigsten Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (G551D und R117H) 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 (118). 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 die in Deutschland häufigsten Mutationen des vorliegenden Anwendungsgebiets (G551D und R117H) 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 (118). Alle Patientinnen und Patienten wurden mit der empfohlenen Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt (6), 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 die in Deutschland häufigsten Mutation des vorliegenden Anwendungsgebiets (G551D und R117H) 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 (118). 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 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX22-CFD-016	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 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 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) (6), 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) (5), 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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Untersucht in Studie VX22-CFD-016	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	ja	ja
Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungs-zustands				
• Veränderung des BMI	ja	ja	nein	ja
• Veränderung des BMI z-Score	ja	nein	nein	nein
• Veränderung des BMI-Perzentils	nein	nein	nein	ja
• Veränderung des Körpergewichts	ja	nein	ja	nein
• Veränderung des Körpergewicht z-Score	ja	ja	ja[b]	nein
• Veränderung des Körpergröße z-Score	nein	ja	nein	nein
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	nein	nein	ja	nein
Morbidität: pulmonale Exazerbationen	ja	ja	nein	ja
Morbidität: Hospitalisierung	nein	nein	nein	nein
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	nein	ja	nein	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie VX22-CFD-016	Untersucht in Studie HEOR-23-445-014	Untersucht in Burgel et al. (2024)	Untersucht in Cromwell et al. (2024)
Sicherheit/Verträglich-keit	nein	nein	ja	nein
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.				

4.3.2.3.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX22-CFD-016	Der Baseline-Wert des FEV_1% 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 FEV_1%-Messungen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die FEV_1%-Messungen innerhalb der vier Wochen unmittelbar nach dem Indexdatum werden bei der Ableitung des Post-Baseline-Werts nicht berücksichtigt. Die Normierung des FEV_1 erfolgte nach den Standards der Global Lung Function Initiative (GLI) (119). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des FEV_1% deskriptiv dargestellt. Es werden der Baseline-Wert und die mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline inkl. 95%-KI aufgeführt.
HEOR-23-445-014	Baseline ist definiert als der Durchschnitt aller FEV_1%-Messungen in den 12 Monaten vor dem Indexdatum und einschließlich dieses Datums. 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. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Angaben zur Erhebung des FEV_1%. In diesem Abschnitt wird der FEV_1%-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 FEV_1%. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des FEV_1% 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.

Studie	Operationalisierung
	Zusätzlich wird die Anzahl und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Zunahme des FEV_1% um ≥5 Prozentpunkte und ≥10 Prozentpunkte deskriptiv dargestellt.
Cromwell et al. (2024)	Es gibt keine spezifischen Angaben zur Erhebung des FEV_1%. In diesem Abschnitt wird die Veränderung des FEV_1% 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 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 4-56: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – 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 (FEV_1%)				
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 (117)				

Bei insgesamt 352 Patientinnen und Patienten lag sowohl ein FEV_1%-Wert zu Baseline als auch Post-Baseline vor. Der mittlere FEV_1%-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 4-57: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – 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 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.			

Studie HEOR-23-445-014	**N[a]**	**Baseline[b]**	**Absolute Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline[c]**
		MW [95%-KI]	**MW [95%-KI]**
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 (7)			

Nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der FEV_1% 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 FEV_1% nach 2 Jahren im Mittel um 3,3 Prozentpunkte an (95%-KI: 1,8; 4,9).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – 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 (FEV_1%)			
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]

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]**
G551D-Population (vorbehandelt): N=17			
IVA/TEZ/ELX	60 [37; 91]	66 [45; 96]	6,5 [1,1; 11,9]

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) (6)

In der Gruppe der Responder mit mindestens einer FDA-zugelassenen Mutation lag der mediane FEV_1%-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 FEV_1%-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 FEV_1%-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 FEV_1%-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 G551D-Population, die mit Ivacaftor vorbehandelt war, lag der mediane FEV_1%-Wert vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 60%

(IQR: 37; 91), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der Wert auf 66% (IQR: 45; 96) an. Somit stieg der FEV_1%-Wert unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 6,5 Prozentpunkte an (95%-KI: 1,1; 11,9). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Abbildung 4-9 verdeutlicht eindrücklich den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV_1%).

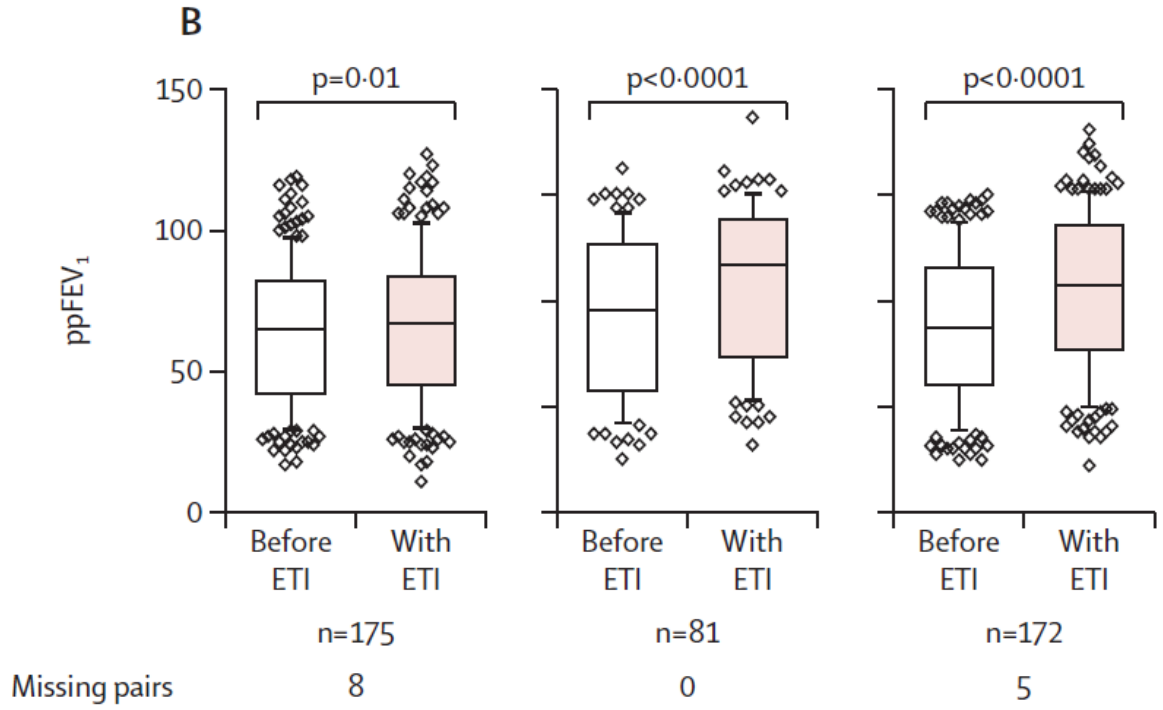


Abbildung 4-7: Vergleich der Lungenfunktion (FEV_1%) vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024))
Auf der linken Seite ist jeweils der Wert vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX dargestellt, auf der rechten Seite der Wert während der Behandlung 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) (6)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) (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	
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	
G551D-Population (vorbehandelt): N=17		
n (%)	9 (53)	3 (18)
N fehlend	0	

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) (6)

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 FEV_1%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV_1%-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 FEV_1%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV_1%-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 FEV_1%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV_1%-Wertes von ≥10 Prozentpunkten wiesen 23 Personen (13%) auf.

In der G551D-Population, die mit Ivacaftor vorbehandelt war, wiesen 9 Personen (53%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine absolute Zunahme des FEV_1%-Wertes von ≥5 Prozentpunkten auf. Eine absolute Zunahme des FEV_1%-Wertes von ≥10 Prozentpunkten wiesen 3 Personen (18%) auf.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – 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]
Vorbehandelte[b] Patientinnen und Patienten (Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor)				
IVA/TEZ/ELX	315	86,82 [63,38; 101,0]	90,50 [69,1; 103,0]	2,39 [0,68; 4,09]

a: Parameterschätzer aus einem linearen Regressionsmodell
b: 12 Monate vor der ersten Behandlung mit IVA/TEZ/ELX.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3 Cromwell et al. (2024) (5)

Insgesamt 546 Patientinnen und Patienten wurden in die FEV_1% Analyse eingeschlossen. Der mediane FEV_1%-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 vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurden 315 Patientinnen und Patienten für die FEV_1%-Analyse eingeschlossen. Der mediane FEV_1%-Wert vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag bei 86,82% (IQR: 63,38; 101,0) und nach Initiierung der Therapie mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 90,50% (IQR: 69,1; 103,0). Die mittlere Änderung lag bei 2,39 Prozentpunkten (95%-KI: 0,68; 4,09). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung der Lungenfunktion nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Abbildung 4-8 verdeutlicht den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV_1%) mittels einer modellbasierten Schätzung.

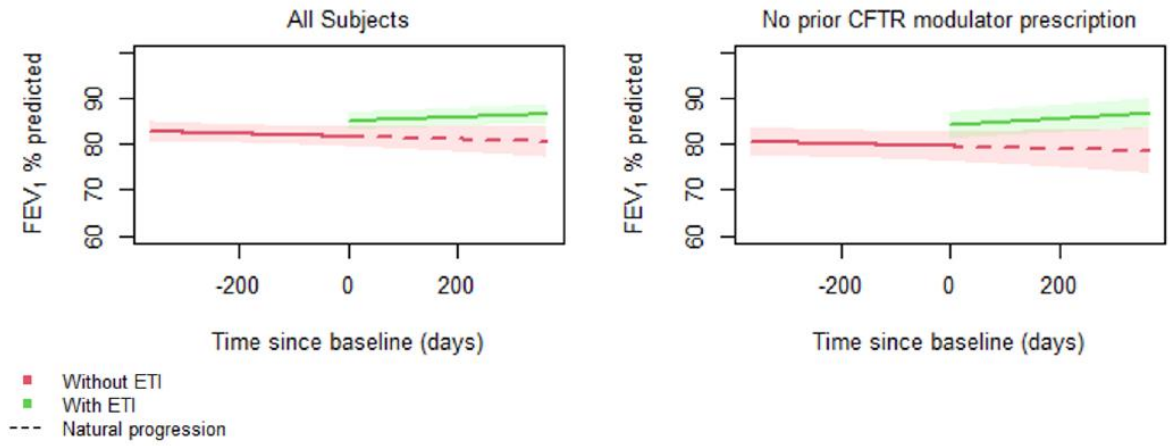


Abbildung 4-8: Modellbasierte Schätzung inkl. Konfidenzintervall des Effekts der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX auf die Lungenfunktion (FEV_1%) (Studie Cromwell et al. (2024))
Die gepunktete Linie extrapoliert den Trend vor Initiierung der Therapie mit IVA/TEZ/ELX in der Zeit während der Behandlung. Farbiger 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) (5)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

4.3.2.3.3.2 Morbidität: absolute Veränderung der 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 4-61: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
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: $$z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$$ 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.
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.

Studie	Operationalisierung
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 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 4-62: 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 (117)

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/m^2 und es ergab sich eine mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline von 0,65 kg/m^2 (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 4-63: 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

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 (7)

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 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 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±0,42) als auch nach zwei Jahren nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (absolute Veränderung MW±SD: 0,01±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±0,32) als auch nach zwei Jahren nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (absolute Veränderung MW±SD: -0,18±0,41) stabil.

Tabelle 4-64: 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]

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]**
G551D-Population (vorbehandelt): N=17			
IVA/TEZ/ELX	58 [56; 73]	58 [56; 73]	0,6 [–0,2; 1,3]

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) (6)

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 G551D-Population, die mit Ivacaftor vorbehandelt war, lag das mediane Körpergewicht vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 58 kg (IQR: 56; 73), während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich

Ivacaftor) blieb der Wert konstant bei 58 kg (IQR: 56; 73). Somit betrug die Veränderung des Körpergewichts unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel 0,6 kg (95%-KI: -0,2; 1,3).

Tabelle 4-65: 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]
Vorbehandelte[a] Patientinnen und Patienten (Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor)				
IVA/TEZ/ELX	169	24,00 [22,01; 28,02]	24,11 [21,98; 28,4]	0,31 [-0,02; 0,64]
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]
Vorbehandelte[a] Patientinnen und Patienten (Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor)				
IVA/TEZ/ELX	183	68,79 [41,49; 89,16]	68,79 [39,74; 89,06]	-0,02 [-2,24; 2,19]

a: Parameterschätzer aus einem linearen Regressionsmodell
b: 12 Monate vor der ersten Behandlung mit IVA/TEZ/ELX.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3 Cromwell et al. (2024) (5)

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/m^2 (IQR: 20,78; 27,31) und stieg nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 24,12 kg/m^2 (IQR: 21,77; 28,71). Somit stieg der BMI im Mittel um 0,22 kg/m^2 an (95%-KI: -0,03; 0,47).

In der Subpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurden 169 Patienten in die BMI-Analyse (≥20 Jahre) eingeschlossen. Der mediane BMI lag vor Initiierung der

Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 24,00 kg/m^2 (IQR: 22,01; 28,02) und stieg nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf 24,11 kg/m^2 (IQR: 21,98; 28,4). Somit stieg der BMI im Mittel um 0,31 kg/m^2 an (95%-KI: -0,02; 0,64).

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 vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurden 183 Patienten in die BMI-Perzentil-Analyse (<20 Jahre) eingeschlossen. Das mediane BMI-Perzentil (<20 Jahre) lag vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 68,79 (IQR: 41,49; 89,16) und nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 68,79 (IQR: 39,74; 89,06). Die mittlere Änderung lag bei -0,02 (95%-KI: -2,24; 2,19) und blieb somit stabil.

4.3.2.3.3.3 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 4-66: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
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 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 4-67: 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]
Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation, N=183			
IVA/TEZ/ELX	103 [94; 110]	101 [94; 108]	–1,8 [–3,9; 0,3]

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]**
G551D-Population (vorbehandelt): N=17			
IVA/TEZ/ELX	30 [26; 41]	17 [11; 28]	–12,8 [–18,7; –7,0]

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) (6)

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 G551D-Population, die mit Ivacaftor vorbehandelt war, lag die mediane Schweißchlorid-Konzentration vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei 30 mmol/L (IQR: 26; 41). Während der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lag die Schweißchlorid-Konzentration im Median bei 17 mmol/L (IQR: 11; 28). Somit sank die Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Mittel um 12,8 mmol/L (95%-KI: -18,7; -7,0). Diese Veränderung entspricht einer Verbesserung nach der Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Abbildung 4-9 verdeutlicht eindrücklich den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Schweißchlorid-Konzentration.

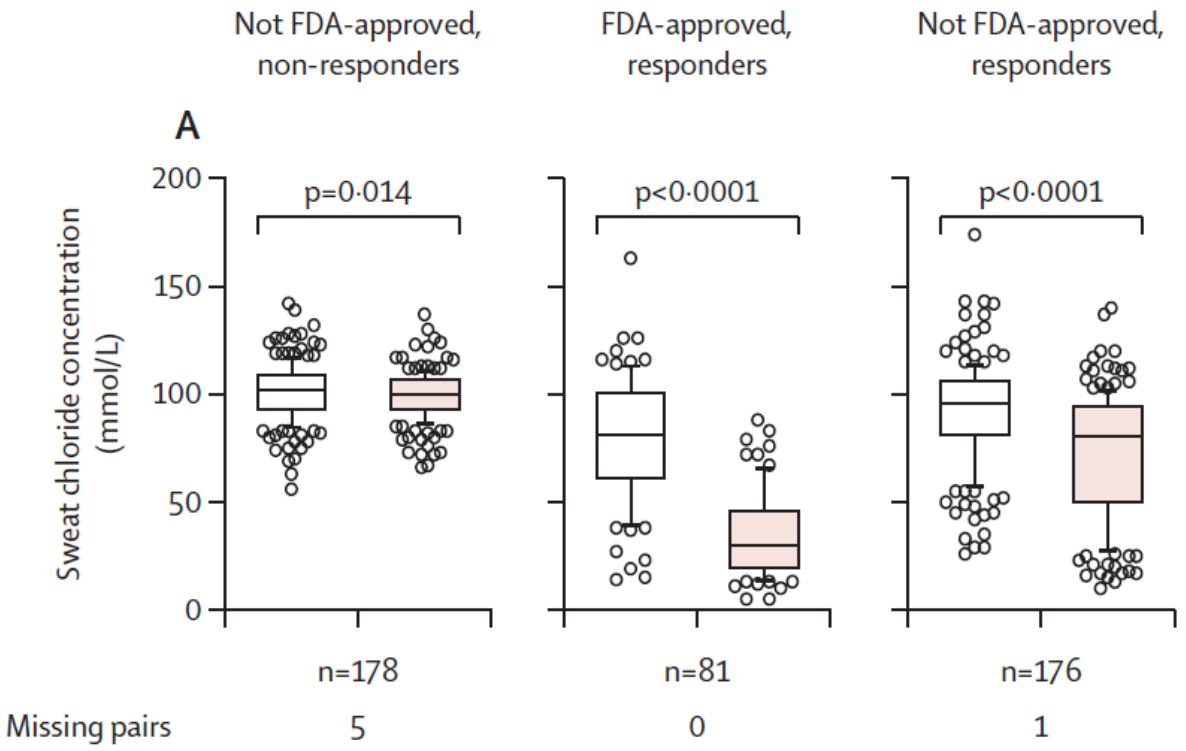


Abbildung 4-9: Vergleich der Schweißchlorid-Konzentration vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (Studie Burgel et al. (2024))
Auf der linken Seite ist jeweils der Wert vor der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX dargestellt, auf der rechten Seite der Wert während der Behandlung 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) (6)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-68: 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
G551D-Population (vorbehandelt): N=17				
n (%)	0	3 (18)	14 (82)	4 (24)
N fehlend	0			0

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) (6)

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.

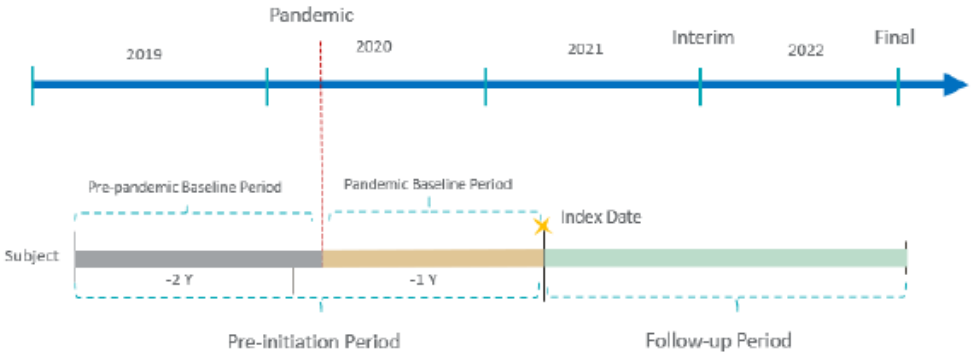
In der Gruppe der Non-Responder ohne FDA-zugelassene Mutation wiesen 179 Personen (98%) unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Schweißchlorid-Konzentration ≥60 mmol/L auf. Eine Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration ≥20 mmol/L wiesen 11 (6%) Personen auf.

In der G551D-Population, die mit Ivacaftor vorbehandelt war, wiesen 0 Personen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Schweißchlorid-Konzentration ≥60 mmol/L auf, 3 (18%) eine Schweißchlorid-Konzentration zwischen 30 und 59 mmol/L auf und 14 (82%) eine Schweißchlorid-Konzentration <30 mmol/L auf. Eine Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration ≥20 mmol/L wiesen 4 (24%) Personen auf.

4.3.2.3.3.4 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 4-69: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

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.
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 Personenzeit 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 Personenzeit 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 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. In diesem Abschnitt wird die Gesamtzahl der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen sowie die Personenzeit 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 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 4-70: 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 (117).				

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 4-71: 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	29,5±24,8
Median [Min; Max]	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	12,2±7,9
Median [Min; Max]	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	12,5±7,8
Median [Min; Max]	10,2 [1,7; 30,8]
Tage mit i. v. Antibiotika pro Behandlungsepisode (im Krankenhaus)[c] für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Episode	
MW±SD	10,4±3,9

Studie HEOR-23-445-014	**N=171**
Median [Min; Max]	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.
Angegeben wurde jeweils das exakte 95%-Poisson-KI.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (7)

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% (7). 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 4-72: 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		
Vorbehandelte[c] Patientinnen und Patienten (Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor) N=420				
Vor IVA/TEZ/ELX Initiierung	334	1.097,9	0,42 [0,31;0,57]	0,70 [0,43; 1,14]
Nach IVA/TEZ/ELX Initiierung	82	554,4		

a: Geschätzt mittels eines negativen Binominalmodells
b: Geschätzt mittels eines negativen Binominalmodells und adjustiert nach Kalenderzeit
c:12 Monate vor der ersten Verschreibung von IVA/TEZ/ELX
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3 Cromwell et al. (2024) (5)

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 mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten betrug die Gesamtzahl an i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen vor Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 334. Die Personenzeit unter Risiko lag bei 1.097,9 Jahren. Die Gesamtzahl der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen reduzierte sich nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor auf insgesamt 82 und die

Personenzeit unter Risiko verringerte sich auf 554,4 Jahre. Das Rate Ratio lag bei 0,42 (95%-KI: 0,31; 0,57) und das adjustierte Rate Ratio betrug 0,70 (95%-KI: 0,43; 1,14).

4.3.2.3.3.5 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX22-CFD-016	Endpunkt wurde nicht erhoben.
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 Studie 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 4-74: 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 (7)		

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 4-75: 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) (5)		

In der Studie von Cromwell et al. (2024) sind in der Gesamtpopulation weniger als 5 Todesfälle aufgetreten.

4.3.2.3.3.6 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 4-76: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX22-CFD-016	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 x 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 dieStudie 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 4-77: 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) (6)		

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.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studie VX22-CFD-016 ad hoc für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 FEV_1% 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 (FEV_1%), Veränderung des Körpergewichts bzw. des Körpergewichts z-Scores und Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration durchgeführt:

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

Für Cromwell et al. (2024) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie	**Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren**	**Individuelle Mutation**	**Alter**
Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)			
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.
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.

Endpunkt Studie	**Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren**	**Individuelle Mutation**	**Alter**
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.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Da es sich der 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.

4.3.2.3.3.7.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 (FEV_1%)				
Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren				
CFTRm-naiv				
IVA/TEZ/ELX	154	76,36±17,50	154	6,11±10,72 [4,40; 7,81]

Studie VX22-CFD-016 Endpunkt *Subgruppenfaktor*	**Baseline[a]**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline**	
	N	**MW±SD**	**N**	**MW±SD [95%-KI]**
CFTRm-behandelt				
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 FEV_1% 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 FEV_1%-Messungen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Indexdatum. Die FEV_1%-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.
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 (117)

Für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 (FEV_1%). 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 4-80: 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)

Studie VX22-CFD-016 **Endpunkt** ***Subgruppenfaktor***	**Baseline[a]**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Post-Baseline**	
	N	**MW±SD**	**N**	**MW±SD**
Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)				
Individuelle Mutation				
G551D				
IVA/TEZ/ELX	58	76,8±17,2	58	4,7±11,4
R117H				
IVA/TEZ/ELX	42	77,7±17,5	42	1,0±5,1
D1152H				
IVA/TEZ/ELX	21	71,3±19,3	21	3,4±8,8
G85E				
IVA/TEZ/ELX	20	83,2±12,2	20	7,9±7,1
3849 + 10kbC→T				
IVA/TEZ/ELX	16	72,2±18,8	16	2,5±6,4
R347P				
IVA/TEZ/ELX	14	73,6±20,8	14	7,7±10,8
R668C				
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**
S549N				
IVA/TEZ/ELX	14	72,3±18,1	14	6,1±11,6
M1101K				
IVA/TEZ/ELX	16	77,0±15,2	16	11,3±11,8
G576A				
IVA/TEZ/ELX	13	78,1±19,4	13	0,6±3,6
A445E				
IVA/TEZ/ELX	11	65,7±20,2	11	7,8±9,0
S945L				
IVA/TEZ/ELX	11	82,3±12,8	11	4,1±5,7
P67L				
IVA/TEZ/ELX	10	71,5±24,9	10	3,5±13,2
L206W				
IVA/TEZ/ELX	7	82,3±22,4	7	1,9±5,0
R74W				
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**
D1270N				
IVA/TEZ/ELX	7	76,4±20,1	7	0,5±7,7
2789 + 5G→A				
IVA/TEZ/ELX	7	80,4±16,7	7	3,6±6,4
R347H				
IVA/TEZ/ELX	5	78,4±20,0	5	0,5±4,1
R1066H				
IVA/TEZ/ELX	6	73,0±21,3	6	25,7±19,8
T1036N				
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 (117)

Für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 (FEV_1%) 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 4-81: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 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 (7)

Für CFTRm-naive Patientinnen und Patienten stieg der FEV_1%-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 FEV_1%-Wert im Mittel um 5,1 Prozentpunkte an (95%-KI: 2,3; 7,9).

Für CFTRm-vorbehandelte Patientinnen und Patienten stieg der FEV_1%-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 FEV_1%-Wert im Mittel um 2,0 Prozentpunkte an (95%-KI: 0,3; 3,7).

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 (7)

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren stieg der FEV_1%-Wert nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (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/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sank der FEV_1%-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 FEV_1%-Wert nach Initiierung der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (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/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stieg der FEV_1%-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 4-83: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 (FEV_1%)			
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) (6)

Für den Endpunkt Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) 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 FEV_1%-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 FEV_1%-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 FEV_1%-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 4-10 verdeutlicht den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV_1%) getrennt nach Altersklasse.

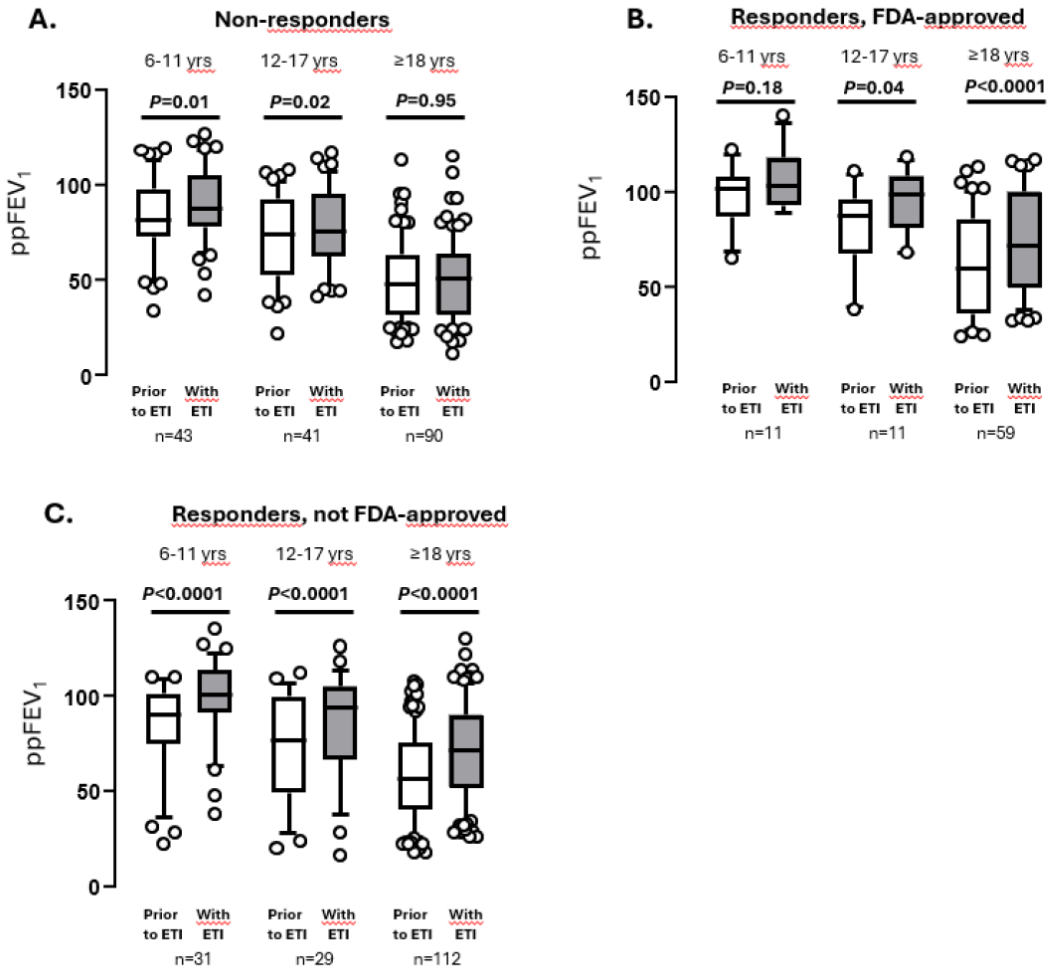


Abbildung 4-10: Vergleich der Lungenfunktion (FEV_1%) vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX getrennt nach Alter (Studie Burgel et al. (2024))
Dargestellt ist jeweils der Median, IQR und 10-90. Perzentil mit Ausreißer.
Quelle: Figure S2 Burgel et al. (2024) (6)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.7.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-84: 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]
≥18 Jahre (N=94)	54 [47; 60]	54 [48; 61]	0,4 [0,02; 0,7]

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) (6)			

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 4-85: 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 (14)				

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/m^2 eine mit der Gesamtpopulation vergleichbare Verbesserung des BMI unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (14).

4.3.2.3.3.7.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Schweißchlorid-Konzentration – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-86: 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) (6)			

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/Elexacaftor (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/Elexacaftor (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/Elexacaftor (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 4-11 verdeutlicht den Vorteil der Initiierung einer Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Schweißchlorid-Konzentration getrennt nach Altersklasse.

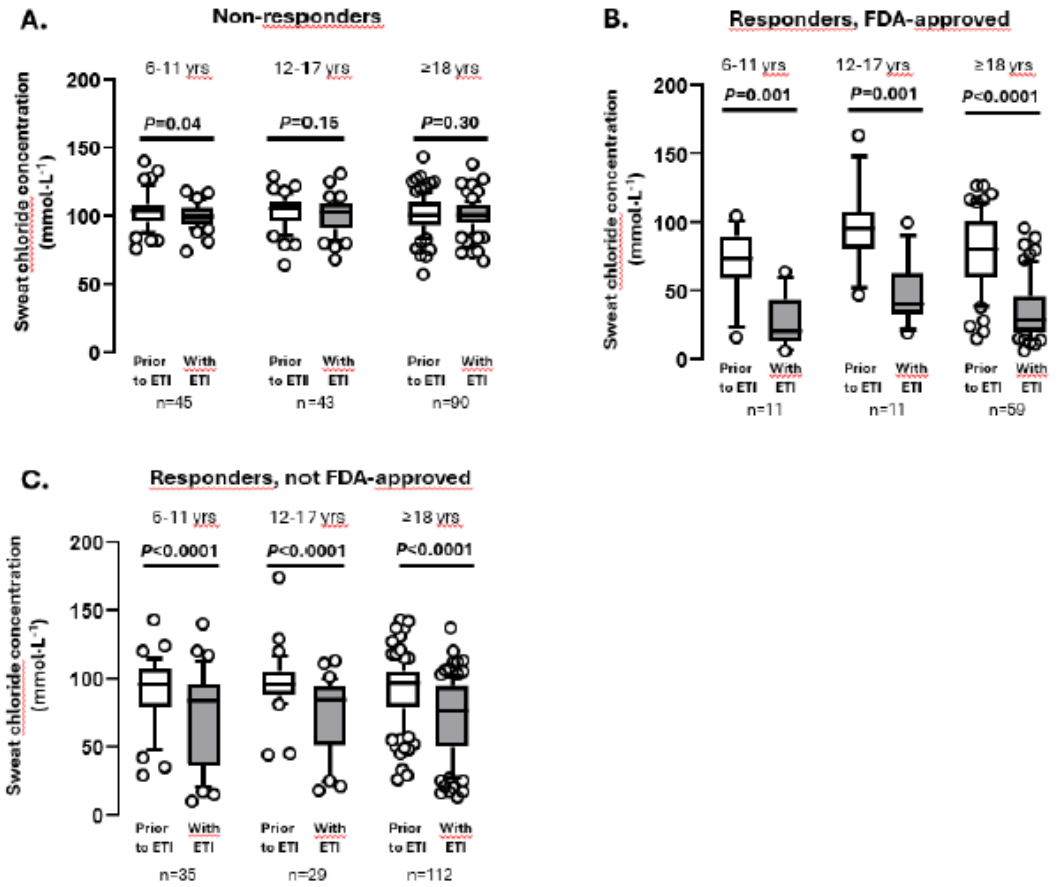


Abbildung 4-11: Vergleich der Schweißchlorid-Konzentration vor der IVA/TEZ/ELX-Initiierung und während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX getrennt nach Alter (Studie Burgel et al. (2024))

Dargestellt ist jeweils der Median, IQR und 10-90. Perzentil mit Ausreißer.

Quelle: Figure S1 Burgel et al. (2024) (6)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.3.7.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Morbidität: pulmonale Exazerbationen nach Alter – weitere Untersuchungen (Studie HEOR-23-445-014)

Subgruppenfaktor / **Studie HEOR-23-445-014** / **Endpunkt**	*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]

Subgruppenfaktor **Studie HEOR-23-445-014** **Endpunkt**	*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±SD	-[d]	-[c]
Median [Min; Max]	-[d]	-[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<5zu gewährleisten und den statistischen Veröffentlichungsrichtlinien zu entsprechen. e: Anzahl der Krankenhaustage pro Behandlung mit i. v. Antibiotika. Angegeben wurde jeweils das exakte 95%-Poisson-KI Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: KRM der Studie HEOR-23-445-014 (7)		

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 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
VX22-CFD-016	-	-	(117)
HEOR-23-445-014	-	-	(7)
Burgel et al. (2024)	-	(6)	-
Cromwell et al. (2024)	-	(5)	-

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 das vorliegende Anwendungsgebiet konnte keine RCT identifiziert und eingeschlossen werden.

Die Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit (Evidenztransfer) der für Anwendungsgebiet A identifizierten Evidenz (RCT VX21-445-124). Für Anwendungsgebiet A umfasst diese Evidenz eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo. Die Studie weist insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Ergänzt werden die Erkenntnisse aus dem Evidenztransfer durch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX21-445-125, den Beobachtungsstudien VX22-CFD-016 und 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 diese Studien ergänzend als unterstützende Evidenz dargestellt, da sie wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im längerfristigen Behandlungsverlauf und im Behandlungsalltag liefern, und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Zudem wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit insgesamt 98 weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen im Vergleich zur RCT betrachtet. Damit liefern sie die bestverfügbare Evidenz zu Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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

Tabelle 4-89 bietet einen Überblick der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien.

Tabelle 4-89: Charakterisierung der für den Evidenztransfer herangezogenen Studien

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Intervention**	**Studien-dauer**	**Ableitung ZN**
VX21-445-124	Doppelblinde, parallele RCT Zulassungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX, BSC	24 Wochen	Evidenztransfer
VX21-445-125	Einarmige Verlängerungs-studie 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 Beobachtungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit 72 auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen	IVA/TEZ/ELX	24 Wochen	Unterstützend
HEOR-23-445-014	Retrospektive einarmige Beobachtungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (>10 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	Mittlere Behandlungs-dauer 24,27 Monate	Unterstützend
Burgel et al. (2024)	Prospektive einarmige Beobachtungs-studie	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, exklusive einer F508del-Mutation (61 Mutationen beider AWG)	IVA/TEZ/ELX	4 – 6 Wochen	Unterstützend
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
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) herangezogenen 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 (3, 4).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren (10 Mutationen) beruht auf der Diskussion der Übertragbarkeit (Evidenztransfer) der Ergebnisse der RCT VX21-445-124. Mit der RCT VX21-445-124 liegt eine Studie mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

Als unterstützende Evidenz werden zudem die Verlängerungsstudie VX21-445-125 sowie die Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, 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 B für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst 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.

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet B wird aufgrund fehlender vergleichender Daten die pivotale Studie des Anwendungsgebiets A zum Zwecke des Evidenztransfers betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt durch Übertragung des Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von Daten der Studie VX21-445-124 unter Berücksichtigung weiterer Evidenz wie der Registerstudie VX22-CFD-016 oder Burgel et al. (2024), welche Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets A und B umfassen. Auf diesen Studien basiert u. a. die europäische Zulassungserweiterung auf die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets. Ergänzend werden außerdem die Studien HEOR-23-445-014 sowie Cromwell et al. (2024) dargestellt. Insgesamt

decken die Studien aus dem Versorgungsalltag 98 Mutationen ab, die nicht in der RCT untersucht wurden, inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen.

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 Studie anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet.

In der Zulassungsstudie VX21-445-124 zeigte sich unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Patientinnen und Patienten, die eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV_1%), ein deutlicher Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration, eine Verbesserung bzw. Stabilisierung von Wachstumsparametern und des Ernährungszustands (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score), eine deutliche Verbesserung der pulmonalen Exazerbationen sowie eine Verbesserung in der Domäne Atmungssystem zur Symptomatik des anerkannten und validierten CFQ-R. Auch bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des 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. Im Studienverlauf trat ein Todesfall aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge auf, das nicht mit der Behandlung mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. Die betreffende Patientin oder der betreffende Patient starb im Alter von 70 Jahren nach früherem Tabakkonsum aufgrund eines Adenokarzinoms der Lunge. Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit wurden in der Studie VX21-445-124 keine auffälligen Abweichungen hinsichtlich der Häufigkeiten und des Musters der häufigsten UE unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Populationen mit F508del-Mutation beobachtet. So zeigten sich gegenüber Placebo in keiner der betrachteten Kategorien statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtraten der UE inklusive der Therapieabbruchrate. Einzelne Nachteile bei häufigen UE nach SOC und PT sowie UE von speziellem Interesse wirkten sich in der Gesamtbetrachtung im Vergleich zu Placebo nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus, für die sich hingegen deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zeigten. Die in der Studie VX21-445-124 gezeigten Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 insgesamt über 72 Wochen an.

Eine kurze Ergebnisübersicht der Studie VX21-445-124 ist in Tabelle 4-90 dargestellt. Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-91, Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-90: 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

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

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

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	
Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [Eltern-Version]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS MW: 5,40 [-6,73; 17,52]; p=0,3717 Hedges' g: 0,33 [-0,40; 1,06]; p=0,3679	-	Zusatznutzen nicht belegt

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	
Essstörungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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]	ΔLS 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

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]

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	
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			

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.

Fazit zur Studie VX21-445-124

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, zu positiven patientenrelevanten Effekten führt. Für Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets A ergibt sich somit unter Abwägung aller patientenrelevanten Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT BSC für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser wird aufgrund des möglichen Evidenztransfers (siehe Abschnitt „Übertragbarkeit der Ergebnisse von anderen Genotypen sowie von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten“) für Anwendungsgebiet B herangezogen.

Bestätigung der Studiendaten durch den Versorgungsalltag

Die Ergebnisse der Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) sind in Tabelle 4-91, Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-91: 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 4-92: 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 (FEV_1%)				
Gesamtpopulation	546	3,39 [2,14; 4,64]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	315	2,39 [0,68; 4,09]	-	-
Veränderung des BMI (≥20 Jahre)				
Gesamtpopulation	310	0,22 [-0,03; 0,47]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	169	0,31 [-0,02; 0,64]	-	-
Veränderung des BMI-Perzentil (<20 Jahre)				
Gesamtpopulation	307	0,81 [-0,95; 2,57]	-	-
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	183	-0,02 [-2,24; 2,19]	-	-
i. v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Gesamtpopulation	815	-	0,39 [0,29; 0,53]	0,55 [0,38; 0,79]
Mit IVA oder TEZ/IVA vorbehandelte Patientinnen und Patienten	420	-	0,42 [0,31;0,57]	0,70 [0,43; 1,14]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-93: 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]
G551D-Population (IVA vorbehandelt)	17	6,5 [1,1; 11,9]	0,6 [–0,2; 1,3]	–12,8 [–18,7; –7,0]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Ergebnisse der klinischen Studie können mit Daten des amerikanischen (VX22-CFD-016, 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 98 weitere (inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen), nicht durch die RCT abgedeckte Mutationen. Dies stellt die bestmögliche Evidenz für diese 98 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. Außerdem befanden sich Patientinnen und Patienten mit 8 verschiedenen Gating-Mutationen in der Auswertung. Hier konnte insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV_1%) von 4,53 Prozentpunkten (95%-KI: 3,50; 5,56) beobachtet werden. Auch in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit CFTR-Modulatoren (wie z. B. Ivacaftor) vorbehandelt waren, konnte eine Verbesserung von 3,32 Prozentpunkten (95%-KI: 2,06; 4,58) im Vergleich zur Vortherapie erzielt werden (siehe Tabelle 4-79). Insgesamt sind die Ergebnisse der Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) nach individueller Mutation wie z. B. nach der Gating-Mutation G551D konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation der Studie VX22-CFD-016 (siehe Tabelle 4-80). Auch bezüglich der Wachstumsparameter konnte eine Verbesserung sowohl im BMI von 0,65 kg/m^2 (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/Elexacaftor (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]).

Auch die Datenanalyse von Cromwell et al. (2024) untersuchte Patientinnen und Patienten des US-Registers CFFPR (5). In der Analyse wurden 815 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 78 Mutationen beider AWG betrachtet, 15 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT und CFD-016. Zudem wurden hier 9 Gating-Mutationen und nur hier die Gating-Mutation S1255P betrachtet. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie konnten bei Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV_1%: 3,39 Prozentpunkte [95%-KI: 2,14; 4,64]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥20 Jahren: 0,22 kg/m^2 [95%-KI: -0,03; 0,47]) sowie eine Reduktion der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,55 [95%-KI: 0,38; 0,79]) erzielt werden. Patientinnen und Patienten mit Vortherapie mit CFTR-Modulatoren wie z. B. Ivacaftor erreichten ebenfalls Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV_1%: 2,39 Prozentpunkte [95%-KI: 0,68; 4,09]), des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥20 Jahren: 0,31 kg/m^2 [95%-KI: -0,02; 0,64]) sowie eine Reduktion der i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen (adjustierte Rate-Ratio: 0,70 [95%-KI: 0,43; 1,14]). Diese ähnlichen Verbesserungen sind bemerkenswert und zeigen die Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vorher-Nachher-Vergleich zur Therapie mit anderen CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor.

Im Rahmen eines Compassionate Use-Programms (CUP) (Burgel et al. (2024)) konnten darüber hinaus bereits Daten aus dem französischen Versorgungsalltag erhoben werden (6). In das Programm wurden 479 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ohne F508del-Mutation eingeschlossen. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten mit 61 Mutationen (inklusive 6 Gating-Mutationen) des gesamten AWG betrachtet, 28 weitere Mutationen im Vergleich zur RCT, CFD-016 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 FEV_1%: 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 17 mit Ivacaftor vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit der häufigen Gating-Mutation G551D untersucht. Auch hier zeigten sich deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere Erhöhung FEV_1%: 6,5 Prozentpunkte [95%-KI: 1,1; 11,9]), des

Körpergewichts (mittlere Zunahme: 0,6 kg [95%-KI: -0,2; 1,3]) sowie der Schweißchlorid-Konzentration (mittlere Verringerung: -12,8 mmol/L [95%-KI: -18,7; -7,0]). Auch hier zeigen die vergleichbaren Verbesserungen im Vorher-Nachher-Vergleich zur Therapie mit Ivacaftor die Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

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 FEV_1%: 3,3 Prozentpunkte [95%-KI: 1,8; 4,9]) und des BMI (mittlere Zunahme bei Patientinnen und Patienten ≥18 Jahren: 0,62 kg/m^2 [±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% (7).

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 115 Mutationen, inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen. Darüber hinaus zeigt der Vergleich anhand von vorbehandelten Patientinnen und Patienten in mehreren Studien, dass die Therapie mit der Tripel-Kombination effektiver ist als mit der zVT Ivacaftor allein. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden diese Daten ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen von CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen, exklusive Gating- und F508del-Mutationen, auf Patientinnen und Patienten mit anderen Nicht-Klasse-I-Mutationen, inklusive mindestens einer Gating-Mutation in derselben 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 (8) 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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert (9). Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Diese sieht die EMA in der vorliegenden Indikation gegeben: So stellt sie fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorliegen (10). 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 (11).

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

Evidenztransfer von anderen Genotypen

Der Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ermöglicht einen mutationsübergreifenden Evidenztransfer: 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). 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, nicht nur bei vielen mutierten Proteinversionen, sondern auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist (12). 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 (13). 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 inkl. 8 Gating-Mutationen, 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 FEV_1%,

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). Diese schließen auch die häufigsten Gating-Mutationen (G551D und R117H) mit ein. Bezogen auf die Vortherapie zeigen die Daten, dass unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen mittels FEV_1% (3,32 Prozentpunkte, siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7) sowie der PEx (56%) im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor erzielt werden konnte (14).

In Cromwell et al. (2024), einer weiteren Studie aus dem amerikanischen Versorgungsalltag, wurde eine große Kohorte mit bis zu 315 mit Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten (davon 173 mit G551D- und 111 mit R117H-Mutation bzw. Patientinnen und Patienten mit 7 weiteren Gating-Mutationen) untersucht. Auch hier konnten Vorteile der Therapie mit der Triple-Kombination gegenüber der CFTR-Modulator-Vortherapie bezüglich der Lungenfunktion (FEV_1%: 2,39 Prozentpunkte), des Ernährungszustands (z. B. BMI: 0,31 kg/m^2) und der pulmonalen Exazerbationen (70%) beobachtet werden (5).

Im Rahmen des berichteten CPU (6) 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 für die in Deutschland häufigste Mutation des vorliegenden Anwendungsgebiets (G551D) eine mit den Daten der RCT vergleichbare Steigerung der Lungenfunktion, des Gewichts sowie Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor (6). 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.

Insgesamt liegt anhand der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Analysen Evidenz aus dem amerikanischen, französischen und britischen Versorgungsalltag für insgesamt 115 Mutationen vor, davon 98 Mutationen (inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen), die nicht durch die RCT abgedeckt wurden. Die Daten zeigen für mit Ivacaftor vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Gating- aber ohne F508del-Mutation ähnliche Verbesserungen durch die Triple-Kombination als ohne Vortherapie und weisen damit auf die Überlegenheit der Triple-Kombination im Vergleich zur Monotherapie mit Ivacaftor auch im AWG B hin.

Zusammenfassend bestätigen somit die Daten aus dem Versorgungsalltag die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 und 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. Darüber hinaus 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. Schließlich zeigt die Verbesserung der Lungenfunktion, Gewichtsparameter und PEx bei Behandlung mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der Vortherapie mit CFTR-Modulatoren in den Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024), dass die Tripel-Kombination nicht nur deutliche Vorteile gegenüber der symptomatischen Therapie, sondern auch gegenüber der zVT Ivacaftor aufweist.

Außerdem zeigt die in Modul 3 dargestellte Registeranalyse (15), dass in Deutschland 19 der 93 Patientinnen und Patienten des AWG B sowohl eine Gating-Mutation als auch eine der 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden, in der RCT eingeschlossenen Mutationen aufweisen; diese Patientinnen und Patienten haben also zwei Mutationen, die von der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) profitieren. Es ist davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten ähnlich gut ansprechen wie die Patientinnen und Patienten der RCT. Denn die zuvor genannten Ergebnisse des Versorgungsalltags zeigen, dass unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutliche Verbesserungen im Vergleich zur Vortherapie mit Ivacaftor beobachtet werden.

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 (16). 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 (17-22). 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/Elexacaftor ansprechenden Mutation der Studie VX21-445-124 (17 Mutationen) auf Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets B übertragen werden. Diese Übertragung war auch für die EMA im Rahmen der Zulassung maßgeblich (11).

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren die Übertragbarkeit von Patientendaten anderer Genotypen auf Patientinnen und Patienten des gleichen Alters sowie jüngere Patientinnen und Patienten aus 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 (23, 24).

- 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 (4.3.1.3.2, (14)).

- 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 (25-28).

- 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 registerbasierten Studien VX22-CFD-016, 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, und inklusive häufiger Gating-Mutationen, 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 (6). 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).

- Daten aus dem Versorgungsalltag konnten deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstums-/Gewichtsparameter, Schweißchlorid-Konzentration und PEx unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren (inklusive der zVT Ivacaftor) zeigen (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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, inklusive mindestens einer Gating- und exklusive einer 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 (29, 30). 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 (30). Auch der G-BA akzeptierte den Evidenztransfer und vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (29). 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 (29).

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, inklusive mindestens einer Gating- und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (11).

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 (31), die auf eine intrauterine Schädigung der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen ist (32). Bleibt die Fehlfunktion des Pankreas unbehandelt, so führt dies bereits im Säuglingsalter zu Unterernährung und damit einhergehenden Gedeihstörungen (31, 33-35). Durch zunehmende Veränderungen im Pankreas kann sich im weiteren Verlauf ein Diabetes mellitus entwickeln (36). Auch Lebererkrankungen (37) und eine eingeschränkte Lungenfunktion (38, 39) 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 (40). Bereits im ersten Lebensjahr sind bei der Mehrzahl der CF-Patientinnen und -Patienten strukturelle Lungenschäden feststellbar (39, 41-43). 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 (44) und einer verbesserten Lebenserwartung (44-47) 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 (48, 49). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (33, 50). Da der BMI per se auch mit der Lungenfunktion korreliert (51), profitieren Kinder, die eine stärkere Gewichtszunahme aufweisen, auch hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (36, 52) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden.

Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei (Klein-)Kindern konsequent weitere Therapien, wie z. B. Inhalationen, geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikation des kausal wirksamen Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für Kinder mit 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“ (53). 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“ (53). 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“ (54). 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 Ivacaftor gesteigert werden kann (55). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens acht Jahre, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Gating-Mutationen bzw. Klasse-III-Mutationen treten Aminosäuresubstitutionen innerhalb der NBD des CFTR-Proteins auf, wodurch letztlich der Chloridionentransport deutlich reduziert wird (56, 57). Ähnlich wie die Klasse-II-Mutationen sind auch Gating-Mutationen mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert (58).

Für CF-Patientinnen und -Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, steht in der Altersgruppe ab 2 Jahren das effektive, kausale Therapeutikum Ivacaftor zur Verfügung, mit dem die beeinträchtigte Gating-Funktion verbessert und der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Durch die Kombination mit den Wirkstoffen Tezacaftor und Elexacaftor, die einerseits den Transport sowie die Faltung des naszenten CFTR-Proteins verbessern und andererseits im Fall von Elexacaftor synergistisch mit Ivacaftor die Gating-Funktion steigern, kann die CFTR-Funktion der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter verbessert werden. Hierbei adressiert die Tripel-Kombination nicht nur den Gating-Defekt effektiver als Ivacaftor allein, sondern behandelt auch alle weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen auf dem zweiten Allel. Da die fehlende CFTR-Funktion die singuläre Krankheitsursache der CF ist, lässt jede Verbesserung der CFTR-Funktion ein verbessertes klinisches Ansprechen erwarten. Es ist also wichtig, durch die bestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität die Progression der Erkrankung so stark wie möglich zu bremsen. Dadurch kann eine weitere Gewebedegeneration noch deutlicher verlangsamt werden. So zeigen Daten einer Überlebenszeit-Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens acht Jahre gegenüber der zVT Ivacaftor. Dies spricht für eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation und veranschaulicht die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns (55). Es besteht daher weiterhin ein bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patientinnen und -Patienten mit Gating-Mutation, da diese meist nicht die CFTR-Funktion gesunder Genträger erreichen (38).

Die Gesamtschau der Daten in Anwendungsgebiet A zeigt, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, zu positiven patientenrelevanten Effekten führt. Für Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets A ergibt sich somit unter Abwägung aller patientenrelevanten Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT BSC für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (siehe Modul 4 A).

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 (6). 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 (inklusive der häufigsten Gating-Mutationen), zeigten ein in sich kohärentes und mit Daten der RCT

vergleichbares Ansprechen auf die Tripel-Kombination. 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 115 Mutationen, davon 98 Mutationen (inklusive 9 der 10 Gating-Mutationen), die nicht von der RCT abgedeckt wurden. Darüber hinaus konnte in den Studien VX22-CFD-016, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) eine deutliche Verbesserung bei Patienten mit Gating-Mutationen gegenüber der Vortherapie mit CFTR-Modulatoren (inklusive der zVT Ivacaftor) gezeigt werden. Dieser Vorher-Nachher-Vergleich weist auf die Überlegenheit bzw. den Zusatznutzen der Triple-Kombination gegenüber der zVT Ivacaftor hin.

Außerdem tragen etwa ein Fünftel der in Deutschland lebenden Patientinnen und Patienten sowohl eine Gating-Mutation als auch eine der 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden, in der RCT eingeschlossenen Mutationen. Es ist davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten ähnlich gut ansprechen wie die Patientinnen und Patienten der RCT. 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 Ergebnisse der registerbasierten Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Cromwell et al. (2024) sowie Burgel et al. (2024) die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, als Schätzung für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, herangezogen werden.

Auf Basis der Übertragbarkeit des in Anwendungsgebiet A für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dargestellten erheblichen Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet B ein Zusatznutzen. Da für diese Altersgruppe keine direkte Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt, kann dieser jedoch nicht quantifiziert werden. Daher liegt für **Anwendungsgebiet B** ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: 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, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche 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 für den Evidenztransfer aus einer RCT herangezogen werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[21], Molenberghs 2010[22]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[23]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[24]) 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

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

patientenrelevanter Parameter und als etablierter, validierter klinischer Prädiktor hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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). 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]
4. 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]
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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]
9. 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]
10. 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]
11. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/WS2551. 2025.
12. 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.
13. 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.
14. Vertex Pharmaceuticals Inc. VX21-445-124 and VX22-CFD-016 Final Analysis Key Results Memo (KRM). 2023.
15. Statistical Consulting & Data Science GmbH (STAT-UP). Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Patienten ohne F508del-Allel. 2025.
16. 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]
17. 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]
18. 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]

19. 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]
20. 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]
21. 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]
22. 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]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-

Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8721/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-774_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]

25. 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]
26. 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]
27. 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.
28. 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.
29. 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]
30. 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]
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2014;15(1):69-74.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1(2):148-57.
44. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2009;373(9678):1891–904.
45. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
46. Davies JC, Alton EWFW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335(7632):1255-9.
47. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet. 1993;341(8852):1065-9.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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]
54. 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]
55. Vertex Pharmaceuticals Inc. Analysis of Predicted Survival in CF Patients with non-F508del IVA/TEZ/ELX-Responsive Mutations Treated with Kaftrio®. 2025.
56. Bompadre SG, Li M, Hwang TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. J Biol Chem. 2008;283(9):5364-9.
57. Hwang TC, Sheppard DN. Gating of the CFTR Cl- channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. J Physiol. 2009;587:2151-61.
58. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361(9370):1671-6.
59. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
60. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2021. 2021.
61. 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.
62. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: November 2023. 2023.
63. 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]
64. 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]
65. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kalydeco (Ivacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025.
66. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.

67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz. 2011.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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]
73. 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]
74. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50-9.
75. Nährlich L, Stuhrmann-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.
76. 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.
77. 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.

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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).
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, 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]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten 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]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 22.01.2024]

91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]
92. 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]
93. 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]
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.03.2025]
95. 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]
96. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.
97. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.
98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(6):442-7.
102. 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]
103. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):378-86.
104. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998;4(6):326-31.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.

115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
119. 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.

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

Suche nach nicht vergleichenden Studien 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	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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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
29	21 and 28	2627

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

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
20	mucovisc#dosis.mp.	53

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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	16 and 23	110

Suche nach nicht vergleichenden Studien mit der zVT

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2025
Zeitsegment	1947 to 2025 February 27
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Ivacaftor/	3870
2	Ivacaftor*.mp.	6455
3	Kalydeco*.mp.	433
4	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	882
5	873054-44-5.rn.	3386
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	6511
7	exp Cystic Fibrosis/	95208
8	(cystic adj2 fibrosis).mp.	113340
9	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	4077
10	mucovisc#dosis.mp.	2113
11	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	2590
12	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	54
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	117536
14	(nonf508* or non-f508* or non f508* or no f508* or without f508* or delta F508del).mp.	110
15	(non-delta f508 or non delta f508 or without delta f508).mp.	10
16	(non-phe508* or non phe508* or no phe508* or without phe508* or delta phe508del).mp.	2
17	(non-delta phe508 or non delta phe508 or no delta phe508 or without delta phe508).mp.	0
18	14 or 15 or 16 or 17	122
19	6 and 13 and 18	39

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	Ivacaftor*.mp.	1757
2	Kalydeco*.mp.	56
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	205
4	873054-44-5.mp.	4
5	1 or 2 or 3 or 4	1810
6	exp Cystic Fibrosis/	41653
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	61072
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	3929
9	mucovisc#dosis.mp.	1455
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	1841
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	28
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	65886
13	(nonf508* or non-f508* or non f508* or no f508* or without f508* or delta F508del).mp.	29
14	(non-delta f508 or non delta f508 or without delta f508).mp.	55
15	(non-phe508* or non phe508* or no phe508* or without phe508* or delta phe508del).mp.	1
16	(non-delta phe508 or non delta phe508 or no delta phe508 or without delta phe508).mp.	0
17	13 or 14 or 15 or 16	85
18	5 and 12 and 17	14

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	Ivacaftor*.mp.	531
2	Kalydeco*.mp.	52
3	(VX-770 or VX 770 or VX770).mp.	106
4	873054-44-5.mp.	44
5	1 or 2 or 3 or 4	570
6	exp Cystic Fibrosis/	2286
7	(cystic adj2 fibrosis).mp.	6937
8	(fibrocystic adj2 disease?).mp.	133
9	mucovisc#dosis.mp.	53
10	(pancrea*3 adj2 fibrosis).mp.	77
11	(pancrea*3 adj2 cystic disease?).mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	7093
13	(nonf508* or non-f508* or non f508* or no f508* or without f508* or delta F508del).mp.	10
14	(non-delta f508 or non delta f508 or without delta f508).mp.	0
15	(non-phe508* or non phe508* or no phe508* or without phe508* or delta phe508del).mp.	0
16	(non-delta phe508 or non delta phe508 or no delta phe508 or without delta phe508).mp.	0
17	13 or 14 or 15 or 16	10
18	5 and 12 and 17	9

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

Suche nach Registereinträgen 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**

Suche nach Registereinträgen mit der zVT

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	28.02.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	(Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND ("nonf508del" OR "non-f508del" OR "non f508del" OR "no f508del" OR "without f508del" OR "delta f508del" OR "non-phe508del" OR "non phe508del" OR "no phe508del" OR "without phe508del" OR "delta phe508del" OR "non-delta f508" OR "non delta f508" OR "no delta f508" OR "without delta f508" OR "non-delta phe508" OR "non delta phe508" OR "no delta phe508" OR "without delta phe508")
Treffer	**3**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.02.2025
Suchstrategie	(Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND ("nonf508del" OR "non-f508del" OR "non f508del" OR "no f508del" OR "without f508del" OR "delta f508del" OR "non-phe508del" OR "non phe508del" OR "no phe508del" OR "without phe508del" OR "delta phe508del" OR "non-delta f508" OR "non delta f508" OR "no delta f508" OR "without delta f508" OR "non-delta phe508" OR "non delta phe508" OR "no delta phe508" OR "without delta phe508")
Treffer	**54**

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	28.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(IVACAFTOR OR KALYDECO OR VX-770 OR VX 770 OR VX770 OR VX AND 770 OR 873054-44-5) AND ("nonf508del" OR "non-f508del" OR "non f508del" OR "no f508del" OR "without f508del" OR "delta f508del" OR "non-phe508del" OR "non phe508del" OR "no phe508del" OR "without phe508del" OR "delta phe508del" OR "non-delta f508" OR "non delta f508" OR "no delta f508" OR "without delta f508" OR "non-delta phe508" OR "non delta phe508" OR "no delta phe508" OR "without delta phe508")
Treffer	**8**

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Burgel P.-R, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, MacEy J, Grenet D, Porzio M, Coolen-Allou N, Chiron R, Marguet C, Douvry B, Dufeu N, Danner-Boucher I, Foucaud P, Lemonnier L, Girodon E, Da Silva J, Martin C, Andrejak C, Priou P, Richaud-Thiriez B, Montcouquiol S, Remus N, Fanton A, Gachelin E, Vuillard C, Audousset C, Duthoit L, Bellet-Fraysse E, Languepin J, Nove-Josserand R, Ohlmann C, Raynaud Q, Billon Y, Tissot A, Leroy S, Aubourg F, Burnet E, Carlier N, Fajac I, Honore I, Le Bourgeois M, Le Clainche-Viala L, Corvol H, Dehillotte C, Brinchault G, Ravoninjatovo B, Le Bihan J, Ramel S, Weiss L, De Miranda S, Cosson L, Mankikian J, Pouradier D, (et al.), 2023, The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant, European Respiratory Journal. 61(5) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
2.	Connett Gj, Maguire S, Larcombe Tc, Scanlan N, Shinde Ss, Muthukumarana T, Bevan A, Keogh Rh, Legg Jp, 2025, Real-world impact of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor treatment in young people with Cystic Fibrosis: A longitudinal study, Respiratory Medicine. 236 (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3.	Cook D.P, Wu A.Y, Thomas C.M, Hamilton R.G, Stokes Peebles R, Kerchberger V.E, (et al.), 2024, Type 2 inflammation in cystic fibrosis is a predictor of mortality and targeted with CFTR modulator therapy, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 79(12) (pp 3528-3533), , 79(12)	A1 andere Population
4.	Dooney M, Saba T, (et al.), 2024, Supporting the case for a targeted approach for elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del CFTR variant: further analysis for the French compassionate use programme, European Respiratory Journal. 63(2) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
5.	Fainardi V, Cresta F, Sorio C, Melotti P, Pesce E, Deolmi M, Longo F, Karina K, Esposito S, Pisi G, (et al.), 2024, Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and rare mutations, Pediatric Pulmonology. 59(12) (pp 3383-3390), , 59(12)	A1 andere Population
6.	Fila L, Grandcourtova A, Bilkova A, Drevinek P, (et al.), 2023, Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis ineligible for clinical trials: a 24-week observational study, Frontiers in Pharmacology. 14 (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
7.	Hanger S, Felton I, Ukor E.-F, Bowman E, Caldwell C, Banya W, Madge S, Jones A.L, Simmonds N.J, (et al.), 2024, The effectiveness of CFTR modulators in people with CF and rare mutations: A real-world study, Pediatric Pulmonology. 59(1) (pp 221-224), , 59(1)	A1 andere Population
8.	Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, Kotsimbos T, Mermis J, Braun AT, O'Carroll M, Sutharsan S, Ramsey B, Mall MA, Taylor-Cousar JL, McKone EF, Tullis E, Floreth T, Michelson P, Sosnay PR, Nair N, Zahigian R, Martin H, Ahluwalia N, Lam A, Horsley A, (et al.), 2024, Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials, The Lancet Respiratory Medicine, 2600(24)00411-9	A1 andere Population
9.	Livnat G, Dagan A, Heching M, Shmueli E, Prais D, Yaacoby-Bianu K, Stein N, Mei-Zahav M, Gur M, Cohen-Cymberknoh M, Shteinberg M, (et al.), 2023, Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying non-F508del mutations, Journal of Cystic Fibrosis. 22(3) (pp 450-455), , 22(3)	A1 andere Population
10.	Love A.J, Desai S, Cheng S.Y, Stephenson A.L, Stanojevic S, Franciosi A.N, Quon B.S, (et al.), 2025, Reduction in 3-Year Risk of Death or Lung Transplant for Individuals with Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, Annals of the American Thoracic Society. 22(2) (pp 302-305), , 22(2)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
11.	McKinzie C.J, Duehlmeyer S.R, Kam C.W, Safirstein J, (et al.), 2024, Severe mental health changes in patients with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy, Pediatric Pulmonology. 59(12) (pp 3734-3735), , 59(12)	A5 anderer Studientyp
12.	Pinto M.O, Santos A.S, Castanhinha S, (et al.), 2024, Efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in portuguese adolescents and adults with cystic fibrosis carrying non-F508del variants, Pulmonology. 30(5) (pp 485-487), , 30(5)	A1 andere Population
13.	Raket H.K, Jensen C.B, Wang J.N, Pressler T, Olesen H.V, Skov M, Jensen-Fangel S, Petersen J, Jimenez-Solem E, (et al.), 2025, Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on utilization of routine therapies in cystic fibrosis: Danish nationwide register study, Journal of Cystic Fibrosis. 24(1) (pp 105-111), , 24(1)	A1 andere Population

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Nicht zutreffend.

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

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

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

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]. 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.	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	A3 andere Vergleichstherapie
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 Therapy for Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05392855	A2 andere 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.	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519020	
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 Moderate to Severe Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05740618	A8 anderer Publikationstyp
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.	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05752019	
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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06072365	A1 andere Population
68.	NCT06184763	Evolution of the 6-minute Walk Test in Patients Treated With ELEXACAFTOR / TEZACAFTOR / IVACAFTOR. 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:	A7 anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191640	
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	A5 anderer Studientyp
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
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	A5 anderer Studientyp
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:	A7 anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06370962	
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	A5 anderer Studientyp
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	A5 anderer Studientyp
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 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
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].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89	
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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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 F508delMutation and	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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	A5 anderer Studientyp
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 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	A3 andere Vergleichstherapie
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].	A7 anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005914-33	
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	A5 anderer Studientyp
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 N1303K CFTR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	A6 andere 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].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525444	
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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 andere Population
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].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001404-42-GB	
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	A1 andere Population
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=NCT0	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		4923464	
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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-SE	A3 andere Vergleichstherapie
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=NCT0	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		5111145	
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	A3 andere Vergleichstherapie
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	A3 andere Vergleichstherapie
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	A3 andere Vergleichstherapie
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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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.	A6 andere Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743946	
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 ELEXACAFTOR / TEZACAFTOR / IVACAFTOR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06184763	A1 andere Population
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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	A5 anderer Studientyp
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.	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
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	A6 andere Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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	A5 anderer Studientyp
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: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515637-14-00	A5 anderer Studientyp
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].	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023862	
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	A5 anderer Studientyp
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	A5 anderer Studientyp
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	A5 anderer Studientyp
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-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

Suche nach Registereinträgen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]. 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 Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 6-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	A1 andere Population
10.	NCT03691779	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 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: Quantitative Sinus Computed Tomography, Patient Reported Outcomes and Cellular and Molecular Changes. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A8 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04056702	
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
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-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04362761	
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	A1 andere Population
22.	NCT04509050	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants and Young Children (BEGIN Study). ClinicalTrials.gov. 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
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].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04613128	
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: 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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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	A7 anderer Studienstatus
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	A1 andere Population
43.	NCT05153317	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. ClinicalTrials.gov. 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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45.	NCT05249322	FollowMuco : Study of Satisfaction of Patients and Care Providers for an Alternate Follow-up With In-hospital Consults and Tele-consult for Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 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 Therapy for Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05392855	A2 andere 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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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 Moderate to Severe Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05740618	A8 anderer Publikationstyp
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62.	NCT05818319	Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ClinicalTrials.gov. 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: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06072365	A1 andere Population
68.	NCT06184763	Evolution of the 6-minute Walk Test in Patients Treated With ELEXACAFTOR / TEZACAFTOR / IVACAFTOR. 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	A8 anderer Publikationstyp
70.	NCT06197490	Renal Impact of KAFTRIO in Mucoviscidose Population.	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06197490	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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A7 anderer Studienstatus
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 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
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:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000184-89	
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
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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
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 F508delMutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001628-16	
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	A7 anderer Studienstatus
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 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	A1 andere 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-	A7 anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2021-005914-33	
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	A7 anderer Studienstatus
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	A2 andere Intervention
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 N1303K CFTR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506061	A6 andere 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=NCT0	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		3525444	
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
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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	A1 andere Population
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
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537793	A1 andere Population
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840862	A1 andere Population
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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	A7 anderer Studienstatus
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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000694-85-SE	A7 anderer Studienstatus
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	A7 anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		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	
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
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].	A7 anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331183	
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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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 ELEXACAFTOR / TEZACAFTOR / IVACAFTOR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06184763	A1 andere Population
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	A8 anderer Publikationstyp
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=NCT0	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		6197490	
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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.	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
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:	A7 anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623001136695	
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
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: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515637-14-00	A7 anderer Studienstatus
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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

Suche nach Registereinträgen mit der zVT

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	3	3 (Nr. 1 – 3)	0
EU-CTR	54	54 (Nr. 4 – 57)	0
ICTRP	8	8 (Nr. 58 – 65)	0
Summe	65	65	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	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	A7 anderer Studienstatus
2.	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	A2 andere Intervention
3.	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	A2 andere Intervention
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
4.	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	A7 anderer Studienstatus
5.	2021-005320-38	A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005320-38	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	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	A2 andere Intervention
7.	2011-003821-93	A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-003821-93	A1 andere Population
8.	2012-003989-40	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003989-40	A1 andere Population
9.	2012-003990-24	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003990-24	A1 andere Population
10.	2013-004595-35	Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004595-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	2014-004787-37	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004787-37	A1 andere Population
12.	2014-004788-18	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004788-18	A1 andere Population
13.	2014-004827-29	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004827-29	A1 andere Population
14.	2014-004837-13	A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004837-13	A1 andere Population
15.	2014-004838-25	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004838-25	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16.	2015-000543-16	A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000543-16	A1 andere Population
17.	2015-001644-11	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001644-11	A1 andere Population
18.	2015-004841-13	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, and Being Treated With Orkambi. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004841-13	A1 andere Population
19.	2016-000454-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000454-36	A2 andere Intervention
20.	2016-001004-33	A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001004-33	A1 andere Population
21.	2016-002837-31	A phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2222 in ivacaftor-treated subjects with Cystic Fibrosis harbouring one F508del CFTR mutation and a second gating (class III) mutation. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002837-31	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
22.	2016-003585-11	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003585-11	A1 andere Population
23.	2016-004479-35	A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004479-35	A1 andere Population
24.	2017-000540-18	Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000540-18	A1 andere Population
25.	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	A1 andere Population
26.	2017-001164-38	A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001164-38	A1 andere Population
27.	2017-001309-34	A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001309-34	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	2017-002181-42	A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002181-42	A1 andere Population
29.	2017-002968-40	A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002968-40	A1 andere Population
30.	2017-003761-99	An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003761-99	A1 andere Population
31.	2017-004132-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 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=2017-004132-11	A1 andere Population
32.	2017-004133-82	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 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=2017-004133-82	A1 andere Population
33.	2017-004134-29	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 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=2017-004134-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34.	2017-004794-13	A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004794-13	A1 andere Population
35.	2018-000126-55	A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000126-55	A1 andere Population
36.	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
37.	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
38.	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
39.	2018-001573-24	Functional Respiratory Imaging (FRI) to assess the short-term effect of the product ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) on lung function in ORKAMBI-naive patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001573-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	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
41.	2018-001711-67	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-659/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=2018-001711-67	A1 andere Population
42.	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002496-18	A1 andere Population
43.	2018-002624-16	Validation of respiratory epithelial functional assessment to predict clinical efficacy of Orkambi®. Pathway to personalized therapy in Cystic Fibrosis PREDICT-CF. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002624-16	A1 andere Population
44.	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
45.	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
46.	2019-001314-41	Kinetics of ivacaftor at Switch Orkambi Symkevi study. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001314-41	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	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
48.	2019-002189-11	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002189-11	A1 andere Population
49.	2019-003112-31	A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003112-31	A1 andere Population
50.	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
51.	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
52.	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	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
53.	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
54.	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
55.	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
56.	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	A7 anderer Studienstatus
57.	2023-000946-41	A Phase 3, Open-label, and Rollover Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lumacaftor/Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2023-000946-41	A1 andere Population
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
58.	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	A7 anderer Studienstatus
59.	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	A7 anderer Studienstatus
60.	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	A2 andere Intervention
61.	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	A2 andere Intervention
62.	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	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63.	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	A2 andere Intervention
64.	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	A2 andere Intervention
65.	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: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-515637-14-00	A2 andere Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – 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 4-95 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 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-95 (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 FEV_1%-Messung in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwölf Monaten vor dem Indexdatum und mindestens eine FEV_1%-Messung, die mindestens vier Wochen nach dem Indexdatum stattfand. 6. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Baseline eine mittlere FEV_1% von ≥30% und ≤100% in den zwölf Monaten vor dem Indexdatum. **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 Nachbeobachtungzeit
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 FEV_1% 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 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,	a) Nicht zutreffend b) Nicht zutreffend c) Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
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 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 vorhanden 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 Indexdatum vor, dann erstreckt sich die Prä-Initiierungsphase auf zwei Jahre vor dem Indexdatum. Für die Endpunkte **FEV_1%**, **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 FEV_1%, 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. **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 FEV_1% ist der Baseline-Wert für jede Patientin und jeden Patienten definiert als der Durchschnitt aller klinischen FEV_1%-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 FEV_1%-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 FEV_1%-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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden ad-hoc für den Endpunkt FEV_1% 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 Behandlungsinitiierung 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 FEV_1%-Messung in den zwölf Monaten vor dem Indexdatum und mindestens eine FEV_1%-Messung, die mindestens vier Wochen nach dem Indexdatum stattfand; mittlere FEV_1% von ≥30% und ≤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 4-12
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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.
a: nach CONSORT 2010.		

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

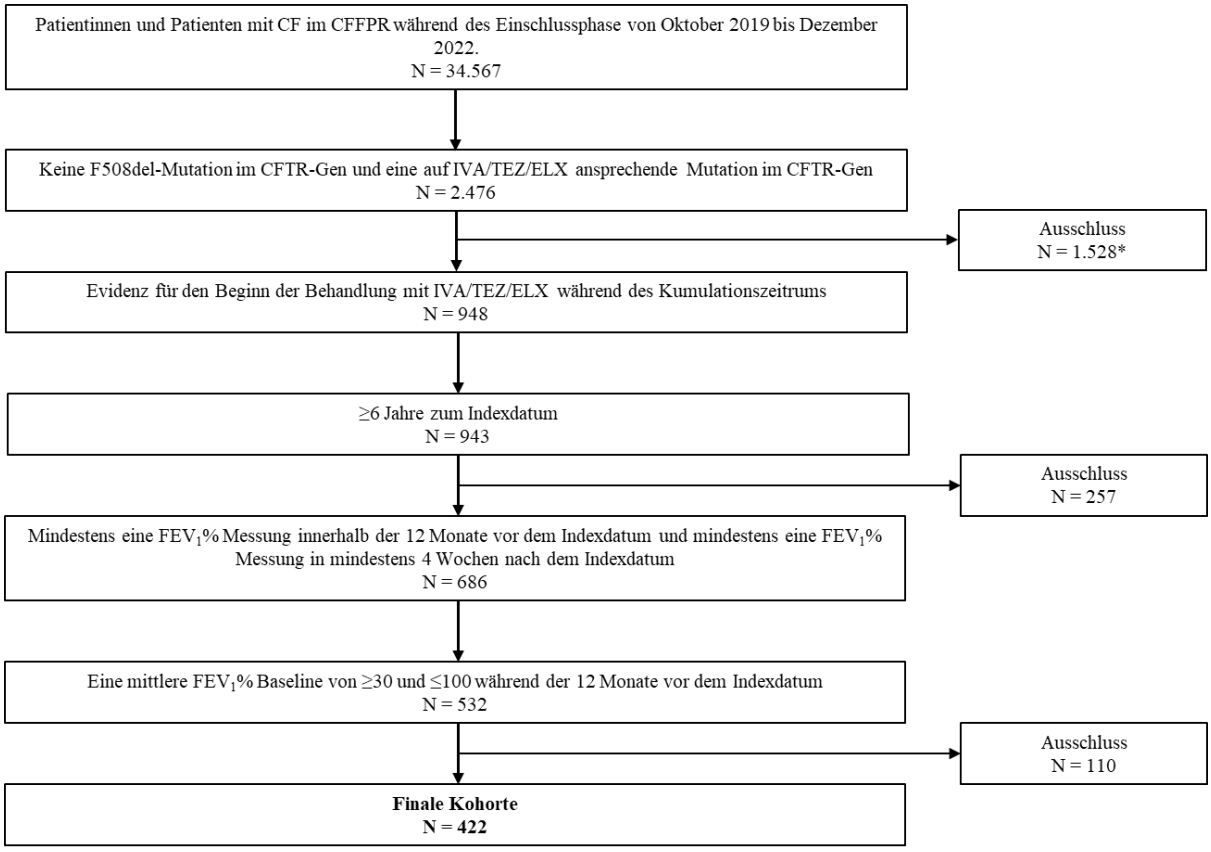


Abbildung 4-12: Flow-Chart der Studie VX22-CFD-016 – weitere Untersuchungen
*: Von den 1.528 Patientinnen und Patienten, die keine IVA/TEZ/ELX-Behandlung erhalten haben, befanden sich 962 (63%) in Behandlung mit anderen CFTR-Modulatoren und 170 (11%) entsprachen nicht den Einschlusskriterien (<6 Jahre und/oder Splicing-Mutation), 396 (26%) hatten zum Zeitpunkt der Studie aus anderen Gründen keine Behandlung begonnen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-96 (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 4-13
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.

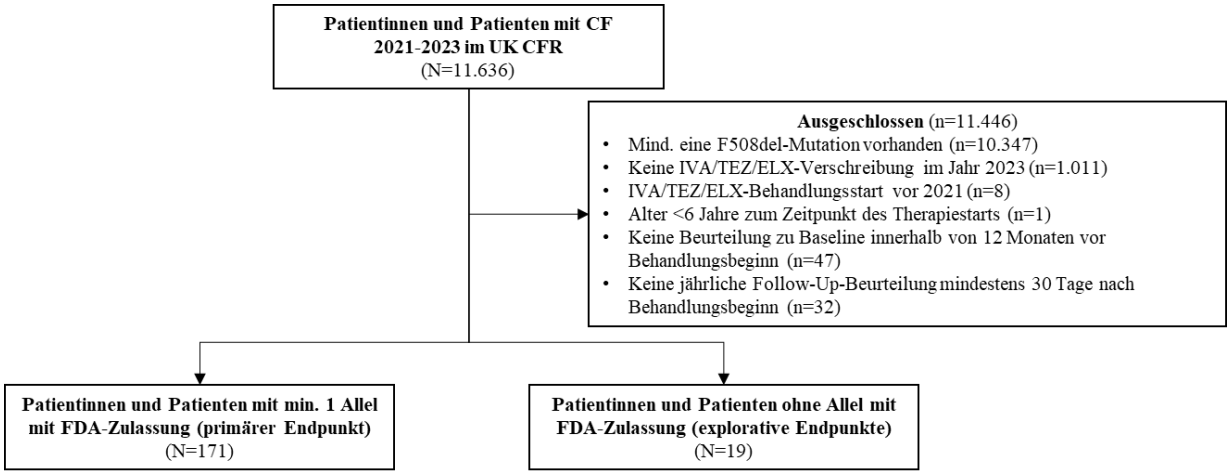


Abbildung 4-13: Flow-Chart der Studie HEOR-23-445-014 – weitere Untersuchungen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-97 (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 einen 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 Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intervention: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) 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: • FEV_1% • 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 das 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 FEV_1% 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 FEV_1% 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 (FEV_1%) 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 4-14.
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.

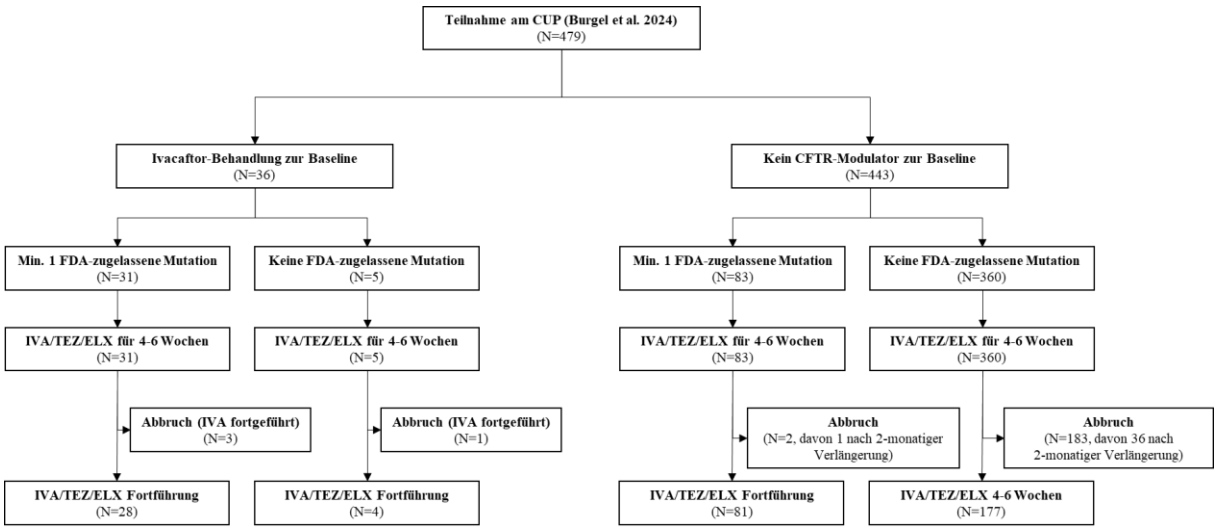


Abbildung 4-14: Flow-Chart von Burgel et al. (2024) – weitere Untersuchungen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-98 (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:** • FEV_1% basierend auf der GLI 2012 Referenzformel • BMI-Perzentil (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 FEV_1% 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 • FEV_1% 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 Behandlungsinitiierung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in dem relevanten Beobachtungszeitraum c) 546 Patientinnen und Patienten waren Teil der Analyse des FEV_1%. 617 Patientinnen und Patienten waren Teil der Analyse des BMIs. 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 4-15.
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.

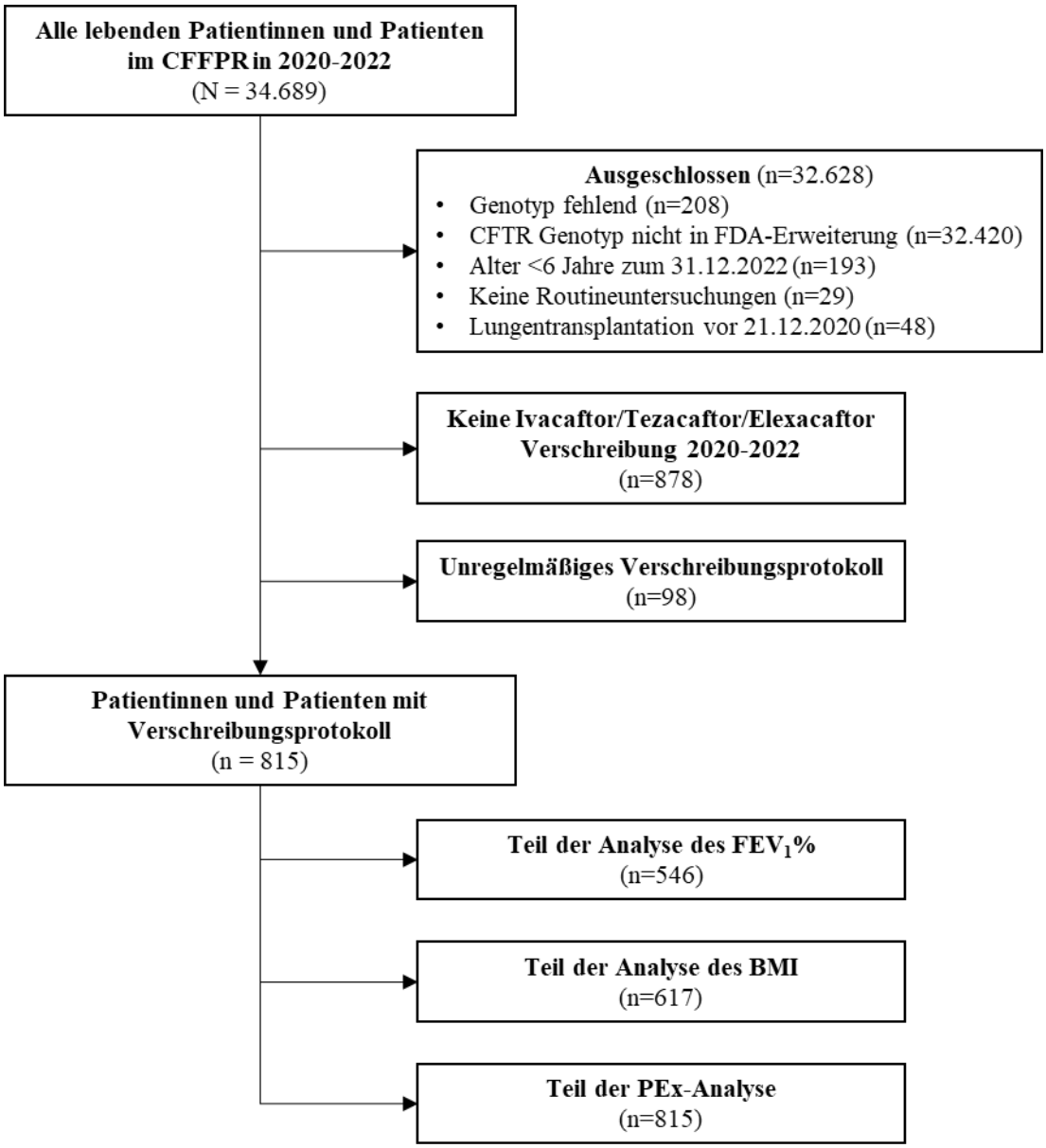


Abbildung 4-15: Flow-Chart von Cromwell et al. (2024) – weitere Untersuchungen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-99 (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 4-100 (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** ☐ **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 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 4-101 (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 gar 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 4-102 (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 gar 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Begründung für die Einstufung: