

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor

Datum der Veröffentlichung: 15. März 2016

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	8
1. Einführung	10
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika	12
2.5 Endpunkte und statistische Methoden.....	18
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtige Endpunkte	18
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	20
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	22
2.5.4 Statistische Methoden.....	30
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	34
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	34
2.6.2 Mortalität.....	38
2.6.3 Morbidität.....	38
2.6.4 Lebensqualität	44
2.6.5 Sicherheit.....	53
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	62
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von LUM/IVA	62
3.2 Design und Methodik der Studien.....	62
3.2.1 Studien 103 und 104.....	62
3.2.2 Studie 105	64
3.3 Wirksamkeit.....	64
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit	66
3.4 Lebensqualität.....	67
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität	67
3.5 Sicherheit.....	68
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	69

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5. Zusammenfassung der Bewertung	71
Referenzen.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studien 103 und 104

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 103 und 104

Tabelle 3 Kurzbeschreibung der Studie 105-Teil A

Tabelle 4: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie 103 und Studie 104 auf Studienebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien 103 und 104

Tabelle 7: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 8: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 9: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 10: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 11: Betrachtete Studienpopulationen in den Studien 103 und 104

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zu den Studien 103 und 104

Tabelle 13: Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen in Studie 103 und 104

Tabelle 14: Begleitmedikation, die mindestens 15% der Patienten erhalten haben

Tabelle 15: Ergebnisse zur Veränderung im FEV₁%

Tabelle 16: Responderanalysen zur absoluten Veränderung im FEV₁% zu Woche 24

Tabelle 17: Auftreten pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Tabelle 18: Veränderung im BMI bzw. im BMI-z-Score von Baseline zu Woche 24

Tabelle 19: Absolute Veränderung auf der EQ-5D –Visuellen Analogskala

Tabelle 20: Absolute Veränderung in der Punktzahl der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Woche 24

Tabelle 21: Responderanalyse für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R

Tabelle 22: Absolute Veränderung in der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 24

Tabelle 23: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen zu Woche 24

Tabelle 24: Ergebnisse der Nebenwirkungen in Studie 103 und 104 – Zusammenfassung der UE über 24 Wochen

Tabelle 25: UE über 24 Wochen mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm (Safety-Set-Populationen der Studie 103 und 104)

Tabelle 26: Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term) von besonderem Interesse in den Studien 103 und 104 (Safety Set)

Tabelle 27: Zusammenfassung der LUM/IVA-Behandlungsdauer (Safety Set der Studie 105)

Tabelle 28: Zusammenfassung UE gegliedert nach Behandlungsintervall (Safety Set der Studie 105)

Tabelle 29: UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % gegliedert nach Behandlungsintervall (Safety Set der Studie 105)

Tabelle 30: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, gegliedert nach Behandlungsintervall (Safety Set der Studie 105)

Tabelle 31: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CF	Zystische Fibrose
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	European Quality of Life -5 –Dimensions 3-Level
FAS	Full Analysis Set
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS	Least squares
LUM/IVA	Lumacaftor/Ivacaftor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed model repeated measures (gemischte Modelle für wiederholte Messwerte)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qd	einmal täglich

q12h	alle 12 Stunden
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen

Hintergrund

Lumacaftor/ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lumacaftor/ivacaftor zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lumacaftor/ivacaftor in seiner Sitzung am 08. März 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Dezember 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Zystische Fibrose

Zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose, ICD-10: E84) ist eine autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselerkrankung, die durch einen mutationsbedingten Defekt der Chloridkanäle in den apikalen Epithelzellmembranen der Drüsenzellen hervorgerufen wird. Aufgrund der Fehlfunktion der Chloridkanäle weisen die Sekrete der exokrinen Drüsen (u. a. Bronchialsystem, Pankreas, Dünndarm, Schweißdrüsen) eine veränderte Zusammensetzung auf und sind zähflüssig. Dadurch bedingt treten in den betroffenen Organen Funktionsstörungen auf, wobei der Schweregrad abhängig von der Art der Mutation ist.

Der zähe Schleim führt in den Bronchien zu chronischem Husten, häufig wiederkehrenden Infekten und Lungenentzündungen. Darüber hinaus treten vermehrt bakterielle Infektionen sowie Schimmelpilzinfektionen auf. Die Funktionsstörungen im Pankreas verursachen u. a. chronische Durchfälle, Verdauungsstörungen und Unterernährung. Säuglinge leiden zum Teil an Darmverschluss und Erbrechen.

Über 2000 verschiedene Mutationen des für den Chloridkanal kodierenden *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Gens sind bekannt. Je nach Mutation wird entweder die Expression des Ionenkanals unterdrückt oder es werden CFTR-Proteine gebildet, die eine eingeschränkte Funktion oder einen kompletten Funktionsverlust aufweisen. Bei der am häufigsten auftretenden Mutation, der F508del-Mutation, handelt es sich um eine Deletion von drei Nukleotiden, die für die Aminosäure Phenylalanin an Position 508 kodieren. Durch diese Mutation wird ein CFTR-Protein mit fehlendem Phenylalanin-Rest exprimiert. In der Folge wird das Protein nicht korrekt aufgefaltet und nicht bzw. nur in einem geringen Ausmaß an die Oberfläche der apikalen Zellmembran transportiert.

Lumacaftor/Ivacaftor

Lumacaftor unterstützt die korrekte Auffaltung des F508del-CFTR-Proteins während der Proteinbiosynthese im endoplasmatischen Retikulum. Es verhindert damit den Abbau des Proteins und ermöglicht den Transport des Chloridtransporters zur Zelloberfläche. Dadurch steigt die Konzentration des CFTR-Proteins in der Zellmembran, was wiederum zum Anstieg der Chloridsekretion führt.

Ivacaftor ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der CFTR-Potentioren. Ivacaftor verlängert die Öffnung des CFTR-Kanals und steigert dadurch den Chloridtransport durch den Kanal.

Als Kombinationspräparat ist Lumacaftor/Ivacaftor indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Eine Filmtablette enthält 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor. Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten oral alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis 800 mg Lumacaftor/ 500 mg Ivacaftor).

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden Patienten gemäß Zulassungsstatus eingeschlossen:

Lumacaftor/Ivacaftor ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Lumacaftor/Ivacaftor ist in einer Dosierung von 400 mg q12h/250 mg q12h zugelassen.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studien

- VX12-809-103: 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
- VX12-809-104: 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

Supportive Studie

- VX12-809-105: A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Lumacaftor/Ivacaftor
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und jeweils statistischem Analyseplan der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie VX12-809-105

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor basieren auf den Zulassungsstudien VX12-809-103 und VX12-809-104 (im Folgenden Studie 103 und 104 genannt). Die Studien werden hinsichtlich ihres Designs, inklusive der Interventionen in den Tabellen 1 und 2 beschrieben. Da den Studien 103 und 104 identische Protokolle zugrunde liegen, erfolgt eine gemeinsame Darstellung der Studieninformationen.

Zusätzlich wird die supportive Studie VX12-809-105 (Studie 105) ergänzend herangezogen. Deren Studiencharakteristika werden im Anschluss an die Beschreibung der zulassungsbegründenden Studien zusammengefasst.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studien 103 und 104

Charakteristikum	Studien 103 und 104
Design	<p>Bei den Studien 103 und 104 handelt es sich um zwei dreiarmlige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studien im Parallelgruppendesign (1:1:1) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bei CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation des CFTR-Gens sind.</p> <p>Das primäre Zielkriterium der Studien war die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen als absolute Veränderung im vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumen nach 24 Wochen Behandlung.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18 Jahre vs \geq 18 Jahre) • Geschlecht • Schweregrad der Lungenfunktionsbeeinträchtigung ($FEV_1 < 70\%$ vs $\geq 70\%$ des Normwertes) <p>Die Studien beinhalteten jeweils eine Screening-Phase, eine Behandlungsphase und ein Safety-Follow-Up. Beide Studien sind abgeschlossen.</p>
Population	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte zystischer Fibrose (CF)-Diagnose definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ erhöhte Chloridkonzentration im Schweiß (≥ 60 mmol/L) oder zwei dokumentierte CF auslösende Mutationen und ○ chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale/ernährungsbezogene Abnormitäten • F508del-Mutation auf beiden Allelen des CFTR-Gens; Bestätigung des Genotyps im Rahmen des Screenings • $FEV_1 \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des Normwertes (gemäß Hankinson- Gleichung bzw. Wang-Gleichung unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergröße) • Alter von ≥ 12 Jahren • Stabile CF <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p>

Charakteristikum	Studien 103 und 104																															
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Komorbidität, die die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikation birgt, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ○ Torsades de Pointes Risikofaktoren (Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Übergewicht, akute neurologische Ereignisse und autonome Neuropathie) • Hämoglobin <10 g/dL • Eingeschränkte Leberfunktion und Nierenfunktion • akute Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Studienmedikationsbeginn • Einnahme starker Inhibitoren, moderater oder starker Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) • Schwangerschaft • Katarakt oder andere Form der Linsentrübung 																															
Interventionen und Studiengröße	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 25%;">Lumacaftor 400 mg q12h / Ivacaftor 250 mg q12h</th> <th style="width: 25%;">Lumacaftor 600 mg qd/ Ivacaftor 250 mg q12d</th> <th style="width: 35%;">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Randomisierte Patienten:</td> </tr> <tr> <td>Studie 103</td> <td>n=187</td> <td>n=185</td> <td>n=187</td> </tr> <tr> <td>Studie 104</td> <td>n=189</td> <td>n=187</td> <td>n=187</td> </tr> <tr> <td colspan="4">In der Auswertung berücksichtigte Patienten¹⁾:</td> </tr> <tr> <td>Studie 103</td> <td>n=182</td> <td>n=183</td> <td>n=184</td> </tr> <tr> <td>Studie 104</td> <td>n=187</td> <td>n=185</td> <td>n=187</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ In die Auswertung der Studienergebnisse wurden nur Patienten einbezogen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (=Full Analysis Set [FAS]).</p>					Lumacaftor 400 mg q12h / Ivacaftor 250 mg q12h	Lumacaftor 600 mg qd/ Ivacaftor 250 mg q12d	Placebo	Randomisierte Patienten:				Studie 103	n=187	n=185	n=187	Studie 104	n=189	n=187	n=187	In der Auswertung berücksichtigte Patienten ¹⁾ :				Studie 103	n=182	n=183	n=184	Studie 104	n=187	n=185	n=187
	Lumacaftor 400 mg q12h / Ivacaftor 250 mg q12h	Lumacaftor 600 mg qd/ Ivacaftor 250 mg q12d	Placebo																													
Randomisierte Patienten:																																
Studie 103	n=187	n=185	n=187																													
Studie 104	n=189	n=187	n=187																													
In der Auswertung berücksichtigte Patienten ¹⁾ :																																
Studie 103	n=182	n=183	n=184																													
Studie 104	n=187	n=185	n=187																													
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> Screeningperiode: 4 Wochen Behandlungsdauer: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 4 Wochen</p> <p>Die Patienten konnten nach der 24. Behandlungswoche in die Therapiekohorte der Studie 105 (Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeiteffekte von Lumacaftor/Ivacaftor in zwei Dosierungen) wechseln. Der Einschluss in die Beobachtungskohorte der Studie 105 war ebenso möglich.</p> <p><u>Ort der Durchführung und Verlauf der Studie 103</u> 96 klinische Zentren in 11 Ländern: USA, Kanada, Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Niederlande, Schweden und Tschechien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 28.05.2013 • Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 29.04.2014 																															

Charakteristikum	Studien 103 und 104
	<p><u>Ort der Durchführung und Verlauf der Studie 104</u></p> <p>91 klinische Zentren in 10 Länder: USA, Kanada, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Österreich und Spanien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 11.04.2013 • Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 25.04.2014
<p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung im Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁%) von Baseline zu Woche 24 <p><u>Sekundäre und weitere zusätzliche Zielkriterien:</u></p> <p>* = zentrale sekundäre EP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Veränderung im FEV₁% von Baseline zu Woche 24*; Erreichen einer Response basierend auf FEV₁% (≥ 5% Verbesserung in der mittleren absoluten Veränderung zu Woche 16 und 24)* • Absolute Veränderung im Body Mass Index (BMI)* und im BMI-z-Score von Baseline zu Woche 24 • Pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anzahl an Ereignissen*, Inzidenz, Zeit bis zum ersten Auftreten) • Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum ersten Auftreten, Dauer der Ereignisse) • i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anzahl an Ereignissen, Zeit bis zum ersten Auftreten, Dauer der Ereignisse) • Absolute Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) von Baseline zu Woche 24* • Absolute Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung im Körpergewicht und im Körpergewicht z-Score (< 20 Jahre) von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung in Körpergröße und im Körpergröße z-Score (< 20 Jahre) von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung im European Quality of Life-5–Dimensions 3-Level (EQ-5D-3L) von Baseline zu Woche 24 • Absolute Veränderung im Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication Fragebogen (TSQM) von Baseline zu Woche 24 • Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen (Anzahl geplanter Hospitalisierungen; Anzahl und Dauer ungeplanter Hospitalisierungen aus anderen Ursachen als aufgrund von Antibiotikatherapien für pulmonale Symptome, Zeit bis zum ersten Auftreten) • Pharmakokinetik (PK) von Lumacaftor und dessen Metabolit M28 und von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 <p>Weitere spirometrische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ in l • FVC • FEF₂₅₋₇₅% • FEV₁/FVC <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p>

Charakteristikum	Studien 103 und 104
	<ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen DNA Markern (Blutprobe) und PK, Pharmakodynamik (PD), Behandlungseffekt und UEs • Korrelation zwischen DNA Marker und Gesundheit/Krankheit, insbesondere CF • Korrelation zwischen Blut-Biomarkern und PK, PD, Behandlungseffekt und UEs • Korrelation zwischen Sputum-Biomarker und PK, PD, Behandlungseffekt und UEs <u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht):</u> keine <u>Sicherheit:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit basierend auf unerwünschten Ereignissen (UE), Laborwerten, ECGs, Vitalparametern
Subgruppenanalysen	Für den primären Endpunkt und den 5 zentralen sekundären Endpunkte a priori im SAP definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre) • Screening-FEV₁% (< 70 % / ≥ 70 %) • Geschlecht • Region (Nordamerika / Europa / Australien) • Vorangegangene Anwendung inhalativer Antibiotika (Ja / Nein) • Vorangegangene Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (Ja / Nein) • Vorangegangene Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (nur kurzwirksame / kurzwirksame und langwirksame gleichzeitig oder nur langwirksame / keine) • Vorangegangene Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (Ja / Nein) • Vorangegangene Inhalation von Kortikosteroiden (Ja / Nein) • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Status zu Baseline (Positiv / Negativ). Abweichend davon wurde für das Dossier bzgl. FEV ₁ %-Subgruppenanalyse der Schwellenwert 40 % zu Baseline verwendet. Entgegen den Angaben im Dossier war der Schwellenwert von 40 % für die genannten Subgruppen nicht a priori festgelegt.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; FVC; PK: Pharmakokinetik, PD: Pharmakodynamik

Protokolländerungen

Im Verlauf der Studien 103 und 104 wurden die Studienprotokolle dreimal geändert. Wesentliche Veränderungen sind im Folgenden dargestellt (gilt für beide Studien):

- Version 1.0, 28. Februar 2013: Originalversion
- Version 2.0, 25. Juli 2013:
 - Modifizierung bzgl. Endpunkte: Bewertung der Veränderung in einem Endpunkt zu Woche 24 (vorher: Bewertung der Veränderungen bis Woche 24)
 - Ergänzung des Endpunktes „Absolute Veränderung im BMI-Z-Score“ als einen sekundären Endpunkt
 - Entfernung der moderaten CYP3A-Inhibitoren von der Liste nicht erlaubter Medikamente

- Klarstellung bzgl. Verwendung von CYP2C8 und CYP2C9 –Substraten
- Überarbeitete Definition des Full Analysis Sets und des Safety Sets, um Teildosierungen der Studienmedikation Rechnung zu tragen
- Klarstellung, dass Daten von Patienten mit frühzeitigem Therapieabbruch (Daten bis zu Woche 24) in die primäre Analyse eingeschlossen werden.
- Aktualisierung der Definition „concomitant medication“ und Ergänzung „post-treatment medication“
- Aktualisierung der Definition von TEAEs und Ergänzung der „post-treatment AEs“
- Version 3.0, 05. Februar 2014:
 - Tausch des primären und eines sekundären Endpunktes (absolute Veränderung im FEV₁% = neuer primärer Endpunkt; relative Veränderung im FEV₁% = neuer zentraler sekundärer Endpunkt)
 - Ergänzung bezüglich Monitoring: Überprüfung der Leberfunktion ist obligatorisch
- Version 4.0, 24. Februar 2014:
 - Klarstellung bzgl. Safety Follow Up: Für Patienten, die in die Therapie-Kohorte der Studie 105 aufgenommen wurden und Patienten, die die Studienmedikation vor der Visite zu Woche 16 abgebrochen haben, ist keine Safety Follow Up Visite notwendig.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in Studie 103 und 104

Intervention	Kontrolle
<i>Intervention 1 (= zugelassene Dosierung)</i> Lumacaftor (LUM): 400 mg q12h Ivacaftor (IVA): 250 mg q12h → Gesamttagesdosis: LUM 800mg/IVA 500 mg <i>Intervention 2</i> LUM: 600mg qd IVA: 250 mg q12h →Gesamttagesdosis: LUM 600mg/ IVA 500 mg	LUM-Placebo: q12h IVA-Placebo: q12h
Die Studienmedikation wurde in Form von Tabletten oral über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen verabreicht. In jedem Behandlungsarm wurde die gleiche Anzahl an Tabletten pro Tag verabreicht. <ul style="list-style-type: none"> ● Einnahme innerhalb von 30 min einer fetthaltigen Mahlzeit ● Im Falle einer vergessenen Dosis sollte diese nur innerhalb von 6 h nachgeholt werden, ansonsten Fortführung der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis ● Veränderungen in der Dosierung waren nicht erlaubt 	
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Bestimmte Obstsorten und Obstsäfte 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Moderate und starke CYP3A-Induktoren • Starke CYP3A-Inhibitoren <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u> Begleitmedikation wurde bei jeder Visite im Rahmen der Studie erfasst. Medikamente, die bereits ab 28 Tage vor Studieneinschluss eingenommen wurden, wurden als Vormedikation (<i>prior medication</i>) erfasst, ab der ersten Dosis als Begleitmedikation (<i>concomitant medication</i>). Medikamente, die weitergeführt oder nach 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation neu eingenommen wurden, wurden als nachfolgende Medikation (<i>post-treatment medication</i>) klassifiziert.</p>	

Abkürzungen: CYP3A: Cytochrom P450 3A; IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor; qd: einmal täglich; q12h: alle 12 h

Nur eine der zwei in den Studien eingesetzten Dosierungen entspricht der Zulassung (LUM 400mg /IVA 250mg q12h) und wird für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Auf die Darstellung des Studienarms der nicht-zulassungskonformen Dosierung wird verzichtet.

Charakterisierung der supportiven Studie VX12-809-105

Die Studie 105 ist eine noch laufende Verlängerungsstudie der zwei zulassungsbegründenden Phase-III-Studien sowie einer Phase-II-Studie zur Bewertung der Langzeiteffekte der Kombination LUM/IVA bei CF mit homozygoter oder heterozygoter F508del-CFTR-Mutation. Sie besteht aus zwei Teilen:

- Teil A: Verlängerungsstudie von Studie 103 und 104 (siehe Tabelle 3)
- Teil B: Verlängerungsstudie der Kohorte 4 der Phase-II-Studie VX09-809-102 (Studie 102)

Ziel der Kohorte 4 der Studie 102 war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h nach 56 Tagen im Vergleich zu Placebo bei Patienten \geq 18 Jahre mit CF, die heterozygot bzgl. *F508del-CFTR*-Mutation waren. Da diese Patientenkohorte bezüglich Mutationsstatus nicht der Zulassung von LUM/IVA entspricht, werden die Daten des Teil B der Studie 105 nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 3 Kurzbeschreibung der Studie 105-Teil A

Charakteristikum	Teil A der Studie 105
Design	<p>Multizentrische, unkontrollierte Verlängerungsstudie der Phase III-Studien 103 und 104 zur Untersuchung der Langzeiteffekte zweier Dosierungen von LUM/IVA bei CF mit homozygoter F508del-Mutation.</p> <p>Therapie-Kohorte und Beobachtungskohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Therapiekohorte wurde die Studienmedikation aus den Studien 103 und 104 doppelblind fortgeführt bzw. den Placebo-Patienten aus 103 und 104 eine der zwei Dosierungen randomisiert zugeteilt (stratifiziert nach Alter, Geschlecht, FEV₁-Schweregrad). • Die Beobachtungskohorte erhielt keine Studienmedikation; Nachbeobachtung in Form von Telefoninterviews für etwa 2 Jahre nach der letzten Dosierung.

Charakteristikum	Teil A der Studie 105				
Population	<p>Die Studienpopulation der Studie 105-Teil A besteht aus Patienten der Studie 103 und 104.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <p><i>Therapie-Kohorte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation (LUM/IVA oder Placebo) in Studie 103 oder 104 oder • Bei Unterbrechung der Studienmedikation: Abschluss der Studienvisiten in Studie 103 oder 104 bis zu Woche 24 und Zustimmung von Vertex <p><i>Beobachtungskohorte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestbehandlungsdauer in Studie 103 oder 104 von 4 Wochen 				
Interventionen und Studiengröße	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%;">LUM 400 mg q12h / IVA 250 mg q12h</td> <td style="width: 50%;">LUM 600 mg qd/ IVA250 mg q12d</td> </tr> <tr> <td>n=413</td> <td>n=417</td> </tr> </table>	LUM 400 mg q12h / IVA 250 mg q12h	LUM 600 mg qd/ IVA250 mg q12d	n=413	n=417
LUM 400 mg q12h / IVA 250 mg q12h	LUM 600 mg qd/ IVA250 mg q12d				
n=413	n=417				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> Behandlungsdauer: 96 Wochen Safety-Follow-Up: 4 Wochen</p> <p><u>Ort der Durchführung und Verlauf</u> 188 klinische Zentren in Nordamerika, Australien, Europa Status: noch laufend Studienbeginn (1. Patient aufgenommen): 24.10.2013 Aktueller Datenschnitt: 12.12. 2014 (= mindestens 24 Wochen Behandlung in Studie 105)</p>				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Langzeitsicherheit von LUM/IVA</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Absolute und relative Veränderung im FEV₁% Absolute Veränderung im BMI und absolute Veränderung im BMI-z-Score Absolute Veränderung im Körpergewicht Pulmonalen Exazerbation Absolute Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R</p>				

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 4: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Mortalität über 24 Wochen	Mortalität	●	●
absolute Veränderung der Lungenfunktion gemessen am FEV ₁ % (Surrogatparameter)		●	-
Veränderung im FEV ₁ %	Morbidität	●	○
Pulmonale Exazerbation		●	●
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation		●	●
i. v. Antibiotika-Therapie aufgrund pulmonaler Exazerbation		●	●
Absolute Veränderung im Body Mass Index		●	●
Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)	Lebensqualität	●	●
nicht-respiratorische Domänen des CFQ-R		●	●
CFQ-R für Eltern/Betreuer		●	●
Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)		●	-
European Quality of Life-5 Dimensions 3-Level (EQ-5D-3L)		●	● ¹⁾
Inzidenz unerwünschter Ereignisse	Sicherheit	●	●
Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (ohne Todesfälle)		●	●
Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		●	●
Inzidenz der häufigsten unerwünschten Ereignisse		●	●

● bewertungsrelevant

○ Primärer Endpunkt in den Studien 103 und 104; wegen unklarer Patientenrelevanz für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, Ergebnisse ergänzend im Abschnitt 2.6 dargestellt

¹⁾ Berücksichtigung der EQ-5D-3L-VAS in der Nutzenbewertung unter Morbidität

Abkürzungen: FEV₁% Anteil des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; CFQ-R Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Abweichend von der Einschätzung des pU werden FEV₁% und TSQM nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. FEV₁% wird als Surrogat für Mortalität und Morbidität eingeschätzt, dessen Validität nicht belegt ist. Da es sich um den primären Endpunkt der Studien 103 und 104 handelt, werden die Ergebnisse unter der Kategorie Morbidität ergänzend dargestellt. Die Einschätzung zur Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes ist in Tabelle 8 dargelegt.

Der TSQM ist ein Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation und besteht aus den vier Domänen Effektivität, Nebenwirkungen,

Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit. Der pU argumentiert, dass insbesondere durch die beiden Domänen Effektivität und Nebenwirkungen erkennbar sei, dass der TSQM die für Nutzenbewertungen relevanten Kategorien Symptomatik/Morbidität und Verträglichkeit direkt abdecke und daher unmittelbar patientenrelevant sei. Patientenzufriedenheit ist kein bewertungsrelevanter Endpunkt im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, nach der für die Bestimmung des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden sollen, die eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer oder Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität beschreiben. Zudem werden andere Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt, die die Effekte hinsichtlich Morbidität (z. B. Exazerbationen) und Sicherheit (z.B. schwerwiegende UE) adressieren.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

In den beiden randomisierten, doppelblinden Studien 103 und 104 wurden die Patienten den Behandlungsgruppen zufällig anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste zugeordnet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein Interactive Web Response System. Die Studienteilnehmer und das Studienpersonal waren während der Studienphase verblindet. Eine Entblindung während der Studie war nur aus Sicherheitsgründen möglich. Der statistische Analyseplan wurde vor offiziellem Datenbankschluss und vor Entblindung erstellt.

Die berichteten Studiendaten beziehen sich ausschließlich auf das Full-Analysis-Set, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben bzw. auf das Safety-Set, das aus den Patienten besteht, die die Studienmedikation in jeglicher Menge erhalten haben. Zu den Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Studienmedikation erhalten haben, liegen keine Angaben zu den Gründen der Nicht-Dosierung und zu den Baseline-Charakteristika der betroffenen Patienten vor, so dass ein Bias hinsichtlich Patientenselektion in die Studienpopulation bestehen könnte. Der Anteil der nicht-berücksichtigten Patienten an der Gesamtstichprobe liegt bei 2,1 % in der Studie 103 (5 von 187 Patienten [2,7 %] im LUM/IVA-Arm; 3 von 187 Patienten [1,6 %] im Placebo-Arm) und bei 0,5 % in der Studie 104 (2 von 189 Patienten [1,1 %] im LUM/IVA-Arm; 0 von 187 Patienten im Placebo-Arm). Aufgrund des geringen Anteils wird das Biasrisiko als gering angesehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für beide RCTs als niedrig eingeschätzt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie 103 und Studie 104 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Bericht-erstellung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
103	ja	ja	ja	ja	nein	nein	gering
104	ja	ja	ja	ja	nein	nein	gering

Das Verzerrungspotential aller dargestellten Endpunkte dieser Studien (Tabelle 6) wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien 103 und 104

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Mortalität					
Mortalität über 24 Wochen	ja	ja	nein	nein	gering
Morbidität					
Veränderung in der Lungenfunktion (FEV ₁ %) ¹⁾	ja	ja	nein	nein	gering
Pulmonale Exazerbation	ja	ja	nein	nein	gering
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation	ja	ja	nein	nein	gering
i.v. -Antibiotika-Therapie aufgrund pulmonaler Exazerbation	ja	ja	nein	nein	gering
Veränderung im Body Mass Index	ja	ja	nein	nein	gering
EQ-5D-VAS	ja	ja	nein	nein	gering
Lebensqualität					
Domäne Atmungssystem des CFQ-R	ja	ja	nein	nein	gering
nicht-respiratorische Domänen des CFQ-R	ja	ja	nein	nein	gering
CFQ-R für Eltern/Betreuer	ja	ja	nein	nein	gering
Sicherheit					
Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ja	ja	nein	nein	gering
Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (ohne Todesfälle)	ja	ja	nein	nein	gering
Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja	nein	nein	gering
Inzidenz der häufigsten unerwünschten Ereignisse	ja	ja	nein	nein	gering

¹⁾ nicht in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt, aber Ergebnisse ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt in den Studien 103 und 104 handelt

Abkürzungen: CFQ-R Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens; FEV₁% Anteil des vorhergesagten forciertes Einsekundenvolumens;

Das Verzerrungspotential der Verlängerungsstudie 105 - Teil A und ihrer Endpunkte wird aufgrund des unkontrollierten Designs als hoch bewertet.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10.

Tabelle 7: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Mortalität über 24 Wochen
Operationalisierung	<u>Operationalisierung:</u> Mortalität über 24 Wochen wurde definiert als der Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden.
Bewertung	<u>Operationalisierung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Anzahl der Todesfälle ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV)

Tabelle 8: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Lungenfunktion: FEV ₁ %
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Lungenfunktion wurde anhand des FEV₁% (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent) beschrieben.</p> <p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens FEV₁ erfolgte gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society [7]. Die Ermittlung der für Alter, Geschlecht und Größe standardisierten FEV₁-Werte (Normwerte) basierte auf der Hankinson-Gleichung [5] für Männer ≥ 18 Jahre bzw. Frauen ≥ 16 Jahre sowie auf der Wang-Gleichung [14] für 6- bis 17-jährige Jungen und Mädchen.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag 1, Woche 2, 4, 8, 16 und 24 • Safety Follow Up Visite: 4 Wochen nach der 24-wöchigen Behandlungsperiode (nicht notwendig für Patienten, die in Therapie-Kohorte der Studie 105 aufgenommen wurden) <p><i>Primärer Endpunkt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung im FEV₁% von Baseline zu Woche 24, definiert als <u>durchschnittliche</u> absolute Veränderung von Baseline zu Woche 16 und 24. Bei fehlenden Werten entweder zu Woche 16 oder zu Woche 24 wurde der jeweils vorliegende Messwert (Woche 16 bzw. 24) als durchschnittlicher Behandlungseffekt angenommen.

Morbidität	
	<p>Zusätzlich Darstellung der erreichten absoluten Veränderungen im FEV₁% zu jeder Post-Baseline-Visite (Woche 2, 4, 8, 16 und 24)</p> <p><i>Sekundäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Veränderung im FEV₁% • Responderanalysen: Verbesserung in der durchschnittlichen absoluten Veränderung im FEV₁% von Baseline zu Woche 16 und Woche 24 um <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 3 Prozentpunkte, 2. ≥ 5 Prozentpunkte und 3. ≥ 10 Prozentpunkte. <p>Patienten mit fehlenden Werten an Woche 16 und 24 wurden als Non-Responder klassifiziert. (Zusätzlich auch Responderanalysen bezogen auf absolute Veränderung von Baseline bis zur jeweiligen Studienvisite.)</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung des Endpunkts:</u> Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU führt FEV₁% sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogatparameter für Mortalität auf. Bezüglich Surrogat für Mortalität weist der pU auf verschiedenen Untersuchungen hin, in denen eine Korrelation zwischen FEV₁ und Überleben gezeigt wurde. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung seien jedoch Studien, die den Nachweis eines kausalen Zusammenhanges erbringen könnten, praktisch nicht realisierbar. Der pU argumentiert weiterhin, dass eine verringerte Lungenfunktion als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege beschreibt und bezieht sich dabei auf die aktuelle Leitlinie der EMA zu klinischen Entwicklung und Bewertung von Arzneimitteln bei CF [2]. Zudem verweist der pU auf eine Stellungnahme vom BfArM zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor, in der FEV₁ als Endpunkt charakterisiert wird, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist.</p> <p>Die Bewertung der respiratorischen Funktion anhand des FEV₁ wird in der EMA-Leitlinie [2] als ein primärer Endpunkt bei Wirksamkeitsstudien empfohlen. (Hinweis: keine Angabe von Studienevidenz bei dieser Empfehlung). Hintergrund dafür ist, dass eine Progression der Erkrankung mit einer Reduktion des FEV₁ einhergeht. Es wird angenommen, dass der FEV₁ bei Kindern und Erwachsenen mit CF um 2 % pro Jahr sinkt. Laut Leitlinie ist der FEV₁ leicht zu messen, soll jedoch standardisiert erhoben werden, um Variabilität zu reduzieren. Nach Angaben der EMA besteht eine Korrelation zwischen der Rückgangsrates des FEV₁ und dem Überleben. Der FEV₁% (adjustiert für Alter und Geschlecht) wird als stärkster klinischer Prädiktor für die Mortalität gesehen, mit einem deutlichen Effekt bei Patienten deren Erkrankung mit einer Pankreas-Insuffizienz einhergeht. Der prognostische Effekt steigt mit dem Alter, mit einem Höhepunkt bei 15 Jahren.</p> <p>Allgemein wird durch die EMA die Erhebung weiterer sekundärer Endpunkte für die Untersuchung der Lungenfunktion wie z. B. FVC und/oder FEF_{25/75} angeregt. Zur Häufigkeit der FEV₁-Messungen in Studien wird keine konkrete Angabe in der Leitlinie gemacht, jedoch wird eine 6-monatige Studiendauer für die Demonstration der Wirksamkeit des FEV₁ und eine 12-monatige Nachbeobachtungsdauer für Sicherheitsaspekte empfohlen. Zusätzlich soll FEV₁ durch klinisch relevantere Endpunkte gestützt werden (Anzahl und Zeit bis zu einer Exazerbation; Anteil der Patienten mit einer reduzierten Anzahl oder Dauer bis zu einer Exazerbation; Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen; Anzahl von i.v. Behandlungen).</p> <p>Bei den darüber hinaus im Dossier - Modul 4 zitierten Quellen zum Nachweis der Validität des FEV₁% als Surrogatendpunkt für Mortalität handelt es sich hauptsächlich um Kohortenstudien, prognostische Modellierungen oder klinische Studien, in denen</p>

Morbidität	
	<p>FEV₁% als Endpunkt gewählt wurde.</p> <p>Die Berechnung einer Korrelation aus Beobachtungsstudien oder Modellierungen kann nicht mit Surrogatvalidierung gleichgesetzt werden; Kriterien für Surrogatendpunkte werden im IQWiG-Methodenpapier [6] beschrieben: „Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird“ (IQWiG-Methoden 4.2, S. 40). „Diese Verfahren bedürfen in der Regel einer Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden“ (ebd. S. 41). Ein entsprechendes Validierungsverfahren wurde vom pU nicht vorgelegt, vielmehr wurden lediglich Studien präsentiert, die den Prädiktionseffekt des FEV₁% auf die Mortalität zeigen.</p> <p><i>Schwellenwert/MID</i></p> <p>Der pU benutzte zur Festlegung der Schwellenwerte für die FEV₁%-Responder-Analysen eine MID, die für COPD abgeleitet wurde (MID für FEV₁= 100 bis 140 ml [1]). Dabei legte er die Annahme zugrunde, dass die COPD-spezifische MID auf den Kontext der CF anwendbar ist. Basierend auf den konkreten Daten der Patientencharakteristika ergeben sich für die definierten Schwellenwerte mittlere absolute Verbesserungen im FEV₁, die im Bereich bzw. oberhalb dieser MID liegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei 3 % FEV₁%: ca. 105 ml • bei 5 % FEV₁%: ca. 175 ml • bei 10 % FEV₁%: ca. 350 ml. <p>Hinsichtlich der verwendeten MID bleibt unklar, inwieweit die Vergleichbarkeit der Krankheitsbilder COPD und CF gegeben ist. Unterstützende Daten werden für diesen Analogieschluss nicht vorgelegt, so dass die Beurteilung der Aussage nicht möglich ist. Darüber hinaus ist die MID für COPD ein grober Schätzwert. Sie wurde von der American Thoracic Society/European Respiratory Society für pharmakologische COPD-Studien vorgeschlagen und basiert auf ein nicht-systematisches Literaturreview, in dem verschiedene methodische Ansätze zur MID-Ableitung betrachtet wurden [1]. Je nach methodischem Ansatz wurden unterschiedliche MID-Werte berichtet (z. B. 112 ml basierend auf Patientenpräferenzschätzungen; 100 ml basierend auf Korrelationsanalysen anhand von Exazerbationsdaten; 200 ml basierend auf Expertenmeinung), anhand derer die Autoren die MID-Spannweite abgeleitet haben. Die Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass die MID in weitere Untersuchungen evaluiert werden sollte, bevor sie universell eingesetzt wird.</p> <p>Zusammenfassend liegen keine Daten vor, die die Validität des Endpunktes FEV₁% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte belegen. Daten zur MID bei Patienten mit CF liegen nicht vor. Damit ist die Relevanz des Endpunktes und der gemessenen Veränderungen unklar. Da es sich bei FEV₁% um den primären Endpunkt der Studien handelt, werden die Ergebnisse ergänzend unter der Kategorie Morbidität dargestellt.</p>
Endpunkt	Pulmonale Exazerbation
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Pulmonale Exazerbationen wurden definiert als das Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten

Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, 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 radiographische Veränderung <p>Daraus wurden folgende Endpunkte abgeleitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anzahl an Ereignissen, Inzidenz, Zeit bis zum ersten Auftreten) • Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anzahl an Ereignissen, Inzidenz, Zeit bis zum ersten Auftreten, Dauer der Ereignisse) • i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Anzahl an Ereignissen, Inzidenz, Zeit bis zum ersten Auftreten, Dauer der Ereignisse) <p><i>Erhebungszeitpunkt</i></p> <p>Sinopulmonale Anzeichen wurde im gesamten Studienverlauf erhoben und dokumentiert (Symptomorientierte Untersuchungen konnten, sofern notwendig, zu jeder Zeit stattfinden.)</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung des Endpunkts:</u> Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, können als patientenrelevant angesehen werden. Die EMA empfiehlt, Exazerbationen als sekundären Endpunkt in Wirksamkeitsstudien zu erheben, insbesondere wenn z. B. der FEV₁% als primärer Endpunkt untersucht wird, da es sich um einen klinisch relevanteren Endpunkt handelt.</p> <p>Eine klinische Relevanzschwelle wurde nicht angegeben. Es kann allerdings angenommen werden, dass jede Verhinderung einer pulmonalen Exazerbation im Sinne dieser Definition als patientenrelevant anzusehen ist.</p>
Endpunkt	Body Mass Index (BMI)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Der BMI wurde als Quotient von Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat bestimmt und die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 ermittelt. Die Messungen erfolgten ohne Schuhe.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche wurden anhand von Wachstumstabellen des National Center for Health Statistics nach Alter und Geschlecht adjustierte z-Werte ermittelt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i> zu jeder Studienvisite: Tag 1, Woche 2, 4, 8, 16 und 24</p>
Bewertung	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p>

Morbidität	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der BMI ist bei CF als patientenrelevant einzustufen. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind bei Kindern und Jugendlichen sinnvoll und gegenüber rohen Werten bevorzugt heranzuziehen.</p> <p>Angaben zur klinischen Relevanzschwelle liegen nicht vor.</p> <p>Neben der Kategorisierung des BMI als Morbiditätsendpunkt diskutiert der pU den BMI als Surrogat für den Endpunkt Mortalität und verweist auf eine Untersuchung zur prädiktiven Eigenschaft des BMI für Mortalität [13]. Diese Kohortenstudie ist nicht geeignet, um die Validität des BMI als Surrogat für Mortalität zu belegen. Der BMI wird als Morbiditätsendpunkt berücksichtigt.</p>
Endpunkt	EuroQol 3-Level (EQ-5D-3L)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der EQ-5D-3L ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird. Der EQ-5D-3L beinhaltet fünf Fragen/Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Für sich selbst sorgen • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit <p>Jede Dimension des EQ-5D-3L hat drei Ausprägungen: 1 = keine Probleme, 2 = einige Probleme, 3 = schwerwiegende Probleme. Die ermittelten Gesundheitszustände der Einzeldimensionen werden durch eine Gewichtung basierend auf den sozialen Präferenzen der US-Allgemeinbevölkerung in einen Nutzwert (Utility Index Score) transformiert. Der Nutzwert kann Werte zwischen 0 (=Tod) und 1 (beste Gesundheit) aufweisen.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine Einschätzung des generellen Gesundheitsstatus durch den Patienten anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS; Skala von 0 [denkbar schlechtester Gesundheitszustand] bis 100 [besten denkbarer Gesundheitszustand]).</p> <p>Die Ergebnisse zu den fünf Einzeldimensionen des EQ-5D-3L wurden ebenfalls im Dossier /Modul 4 dargestellt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 sowie zu Woche 2, 4, 8, 16 und 24 • Safety Follow Up Visite: 4 Wochen nach der 24-wöchigen Behandlungsperiode (nicht notwendig für Patienten, die Therapie-Kohorte der Studie 105 aufgenommen wurden) <p>Die Reihenfolge des Ausfüllens der QoL-Fragebögen während der Visite war wie folgt festgelegt: 1. CFQ-R, 2. EQ-5D-3L, 3. TSQM. Die Fragebögen mussten vor Beginn jeglicher für die in der Visite angesetzten Messungen ausgefüllt werden.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die in den Einzeldimensionen ermittelten Gesundheitszustände werden durch eine Gewichtung in einen Nutzwert transformiert. Wenn die in der Studie ermittelten Nutzwerte auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten in der jeweiligen Indikation beruhen, dann eignet sich der EQ-5D zur Bestimmung eines</p>

Morbidität	
	<p>patientenrelevanten Zusatznutzens. Gegebenenfalls kann die Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten in einer vergleichbaren Indikation erfolgen. Die Übertragbarkeit einer solchen Patientengruppe muss jedoch hinreichend begründet sein. Sofern eine Bewertung von Gesundheitszuständen durch Patienten mit der jeweiligen oder ggf. einer hinsichtlich Übertragbarkeit geeigneten Erkrankung nicht vorliegt, ist der EQ-5D für eine Bewertung eines Zusatznutzens in dieser Indikation nicht geeignet. Da der Nutzwert nicht anhand einer geeigneten Patientengruppe festgelegt, sondern anhand der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde, werden die Ergebnisse des EQ-5D nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Die Verwendung der Einzeldimensionen ist nicht validiert. Daher werden die Ergebnisse der Einzeldimensionen nicht berücksichtigt.</p> <p>Die EQ-5D-VAS wird als valide eingestuft und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen keine Informationen zur MID des EQ-5D-VAS vor, so dass die klinische Relevanz einer Veränderung auf dieser Skala unklar ist. Der pU hat zusätzlich Hedges g berechnet, um die klinische Relevanz von Veränderungen einschätzen zu können.</p> <p>Da der EQ-5D VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird er der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p>

Tabelle 9: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) - Fragebogen
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ist ein kombinierter generisch-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.</p> <p>Folgende Fragenbogenversionen wurden eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene (12 Domänen) bei Patienten ab 14 Jahre • Kinderversion (Selbsteinschätzung; 8 Domänen) bei Kindern zwischen 12 und 13 Jahre • Eltern- und Betreuerversion (Fremdeinschätzung; 11 Domänen) bei Kindern zwischen 12 und 13 Jahre <p>Der CFQ-R umfasst folgende Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neun Domänen zur Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ körperliches Wohlbefinden ○ Rollenfunktion[#] ○ Vitalität* ○ Gefühlslage ○ soziale Einschränkungen ○ Körperbild ○ Essstörungen ○ Therapiebelastung ○ subjektive Gesundheitseinschätzung* • drei Domänen zur Symptomatik

Lebensqualität	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ respiratorische Symptome ○ Gewichtsprobleme* ○ gastrointestinale Symptome <p># nur in Version für Jugendliche und Erwachsene * nur in Version für Jugendliche und Erwachsene und in Elternversion</p> <p>Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der jeweils letzten zwei Wochen. Die Ausprägung wird auf einer vierstufigen Skala erfasst. Für jede Domäne ist jeweils ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1, Woche 2, 4, 8, 16 und 24 • Safety Follow Up Visite: 4 Wochen nach der 24-wöchigen Behandlungsperiode (nicht notwendig für Patienten, die in die Therapie-Kohorte der Studie 105 aufgenommen wurden) <p>Die Reihenfolge des Ausfüllens der QoL-Fragebögen während der Visite war wie folgt festgelegt: 1. CFQ-R, 2. EQ-5D-3L, 3. TSQM. Die Fragebögen mussten vor Beginn jeglicher für die in der Visite angesetzten Messungen ausgefüllt werden.</p> <p><i>Darstellung der Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 24 • Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 24 • Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer zu Woche 24 • Responderanalysen für Domäne Atmungssystem (Response = Verbesserung um mindestens 4 Punkte)
Bewertung	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU führt aus, dass es sich bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R um ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik bei Patienten mit CF handelt, das häufig in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt wird. Der pU verweist auf die wissenschaftlichen Validierungen des Instrumentes [4,8,9,10]. Der Einschätzung des pU bezüglich Patientenrelevanz und Validität des CFQ-R kann gefolgt werden. Der CRQ-R weist eine gute Reliabilität auf (Cronbachs alpha: 0,60 – 0,94, [Ausnahme <i>treatment burden</i> bei Kindern 0,44]; Test-Retest: $r = 0,45-0,90$) [8,9]. Die konvergente und diskriminante Validität wurde anhand des SF-36 nachgewiesen [9]. Die Kinderversion und die Elternversion des Fragebogens wurde auch für Patienten in Deutschland validiert [12]. Die EMA-Leitlinie hält die Erfassung der Lebensqualität vor allem in Langzeitstudien (Mindestlaufzeit 3-6 Monate) für aussagekräftig.</p> <p><i>Schwellenwert/MID</i> Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R wird vom pU als MID angegeben. Diese MID stützt sich auf eine Studie von Quittner et al. [11], bei der anhand einer ankerbasierten Methode und zwei verteilungsbasierten Methoden (0,5 SD und 1 standard error of the mean [SEM]), die MID in zwei CF-Populationen untersucht wurde. Als Anker wurde dabei ein globaler Rating-of-change-questionnaire (GRCQ) verwendet. Eine Triangulation dieser Methoden bestimmte letztendlich die MID. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus zwei offenen</p>

Lebensqualität	
	<p>Studien zur Therapie mit inhalierbarem Tobramycin über einen Zeitraum von 28 Tagen bei CF-Patienten ≥ 6 Jahre mit chronischer P. aeruginosa-Atemwegsinfektion. In der ersten Studie wurden Patienten mit Exazerbation (n=84), in der zweiten Studie Patienten mit stabiler Symptomatik (n=140) untersucht. Die Studien wurden in den USA und in Australien durchgeführt.</p> <p>Für die Domäne Atmungssystem wurde in der CF-Population mit Exazerbation eine MID von 8,5 Punkten und in der CF-Population mit stabiler Symptomatik eine MID von 4,0 Punkten abgeleitet.</p> <p>Da eine MID abhängig von verschiedenen Faktoren ist (z. B. Schwere der Erkrankung, Alter, etc.) müssen folgende Limitationen beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die MID wird in der Altersklasse 6-13 Jahre nur durch wenige Daten gestützt. Die hier relevante Studie mit stabiler CF konnte für die Ableitung der MID nur Daten von 9 Kindern berücksichtigen; die MID basiert hauptsächlich auf Patienten ≥ 14 Jahren. • Die Studien beziehen sich auf CF-Patienten mit chronischen P. aeruginosa-Atemwegsinfektionen. <p>Die Übertragbarkeit der angegebenen MID bei stabilem CF-Status von 4 Punkten auf die vorliegende Studienpopulation (v.a. die Teilpopulation mit negativem P. aeruginosa-Status und Kinder) ist daher nicht abschließend beurteilbar.</p> <p>Zu den nicht-respiratorischen Domänen liegen keine Informationen zur MID vor. Der pU hat für diese Domänen Hedges g berechnet, um die klinische Relevanz von Veränderungen einschätzen zu können.</p>

Tabelle 10: Beschreibung und Bewertung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien 103 und 104 gemäß MedDRA, Version 17.0 und in der Studie 105 gemäß MedDRA, Version 17,1 nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind allgemein definiert als unerwünschte Ereignisse, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • 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) • Tod <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht zu den SUE gezählt, sondern separat im Endpunkt Mortalität berichtet.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p>

Sicherheit	
	<p>Durch Betrachtung der Todesfälle als separaten Endpunkt, wurde vom pU einer sonst möglichen Doppelzählung Rechnung getragen. Es ist darauf hinzuweisen, dass von Seiten des pU keine UE von besonderem Interesse dargestellt wurden.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen [...].“</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Bei den Studien 103 und 104 handelt es sich um zwei Überlegenheitsstudien, in denen die Wirksamkeit von LUM/IVA in zwei Dosierungen im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. In beiden Studien wurden identische Analysen durchgeführt.

2.5.4.1 Fallzahlplanung:

Die Fallzahlberechnung der Studien 103 und 104 beruhte auf dem primären Endpunkt „Absolute Veränderung von FEV₁% von Baseline zu Woche 24“. Folgende Annahmen wurden getroffen:

- Erwarteter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 5 % mit Standardabweichung von 8 %
- Erwartete Abbruchrate/fehlende Werte: 10 %
- Statistischer Test: Zweistichproben-t-Test, 2-seitig
- Typ-1-Fehler: 2,5 % (um die Multiplizität zwischen beiden aktiven Dosen zu berücksichtigen [ein paralleler kontrollierter Ansatz mit Bonferroni-adjustiertem alpha-Level], um insgesamt einen Typ-1-Fehler von 0,05 sicherzustellen)

Daraus ergab sich eine benötigte Fallzahl von 501 Patienten (n=167 in jedem Behandlungsarm). Diese Stichprobe hatte eine Power von über 99 %, um einem Unterschied von 5 Prozentpunkten in der absoluten Veränderung im FEV₁% zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und Placebo nachweisen zu können.

Für das Dossier erfolgten Neuberechnungen der Effektschätzer und Konfidenzintervalle anhand von Modellen, in denen nur der Vergleich zweier Studienarme (zugelassene Dosierung vs. Placebo) ohne Berücksichtigung der im Studienprotokoll und –Bericht adressierten Multiplizität betrachtet wurde.

2.5.4.2 Hierarchisches Testen für multiple Endpunkte

In den Studienprotokollen war ein hierarchisches Testen für den primären Endpunkt und die 5 zentralen sekundären Endpunkte festgelegt. Bei jedem Schritt wurde ein Behandlungseffekt als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p-Wert $\leq 0,025$ lag und alle vorherigen Tests ebenso dieses Signifikanzlevel erreichten. Die Testhierarchie war wie folgt:

- 1) Durchschnittliche absolute Veränderung im FEV₁% von Baseline zu Woche 16 und 24

- 2) Durchschnittliche relative Veränderung im FEV₁% von Baseline zu Woche 16 und 24
- 3) Absolute Veränderung im BMI
- 4) Absolute Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R von Baseline zu Woche 24
- 5) Erreichen einer $\geq 5\%$ Verbesserung in der mittleren absoluten Veränderung im FEV₁% zu Woche 16 und 24
- 6) Anzahl an pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen

Anmerkung: Im Rahmen des hierarchischen Testens waren die Ergebnisse in Studie 103 ab dem Endpunkt „Absolute Veränderung im BMI“ und in Studie 104 ab dem Endpunkt „Erreichen einer $\geq 5\%$ Verbesserung in der absoluten Veränderung im FEV₁%“ nicht mehr signifikant.

2.5.4.3 Studienpopulationen

- Full-Analysis-Set (FAS): Die Auswertungen der Wirksamkeitsanalysen beziehen sich auf das Full-Analysis-Set, welches alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Gruppenzuordnung im FAS entsprach der randomisierten Zuordnung.
- Safety Set: Das Safety Set umfasste alle Patienten, die eine jegliche Menge an Studienmedikation erhalten hatten. Die Gruppenzuordnung im Safety Set erfolgte anhand der tatsächlichen erhaltenen Studienmedikation (*as treated*). Das Safety Set wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet.

Neben dem FAS wurde ein Per Protocol Set (PPS) für supportive Analysen der primären und zentralen sekundären Endpunkte im Studienbericht verwendet. Das PPS umfasste alle FAS-Patienten ohne relevante Protokollverletzungen. Kriterien für den Ausschluss von Patienten für das PPS wurden vor Datenbankschluss festgelegt. Für die Nutzenbewertung wurden Analysen der FAS- und der Safety-Set-Population berücksichtigt.

Tabelle 11: Betrachtete Studienpopulationen in den Studien 103 und 104

	LUM 400 mg q12h / IVA 250 mg q12h	Placebo
Randomisierte Patienten		
Studie 103	187	187
Studie 104	189	187
FAS-Population		
Studie 103	182	184
Studie 104	187	187
Safety Set-Population		
Studie 103	182	184
Studie 104	187	186

Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor

2.5.4.4 Deskriptive Statistik

Für kontinuierliche Variablen wurden die Lagemaße wie Mittelwert und Median und dazugehörige Streuungsmaße wie Standardabweichung, Minimum und Maximum zusammen mit dem Stichprobenumfang präsentiert.

Für diskret verteilte Variablen wurden relative und absolute Häufigkeiten berechnet.

2.5.4.5 Statistische Modelle und Tests

Kontinuierliche Endpunkte (Veränderung im FEV₁%, CFQ-R, BMI, EQ-5D-VAS) wurden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (Mixed Models for Repeated Measurements, MMRM) ausgewertet. Dabei galten Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt. Das Modell beinhaltete zudem Adjustierungen nach Alter (<18 vs. ≥18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Screening- FEV₁% (< 70 vs. ≥ 70). Für die sekundären kontinuierlichen Endpunkte (CFQ-R, BMI, EQ-5D-VAS) wurden zusätzlich die jeweiligen Baseline-Werte als Covariate im Modell berücksichtigt. Das Ergebnis per MMRM ist als Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren. Dem MMRM liegt die Annahme zugrunde, dass fehlende Werte zufällig auftreten (missing at random). Eine Imputation für fehlende Daten wurde in den MMRM-Analysen nicht vorgenommen.

Als Ergebnis der MMRM wurden adjustierte Mittelwertdifferenzen (least squares mean differences; inklusive des 95%-Konfidenzintervalls) zwischen LUM/IVA und Placebo dargestellt. Im Falle des Nichtvorhandenseins von Relevanzschwellen hat der pU die Ergebnisse mit Hilfe des standardisierten Hedges g als Schätzer für die Effektstärke berichtet. Der pU verweist dabei auf die IQWiG-Methodik. Dabei gilt als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des Hedges g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2).

Für kontinuierliche Endpunkte, zu denen dem pU MID-Relevanzschwellen vorlagen (FEV₁% und Domäne Atmungssystem des CFQ-R), wurden Responderanalysen durchgeführt. Dazu wurden die kontinuierlichen Daten anhand der Schwellenwerte dichotomisiert. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder klassifiziert. P-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Screening-FEV₁% ermittelt und Odds Ratios und Relative Risiken berechnet. Zusätzlich wurden Risikodifferenzen (95 % KI) berechnet.

Für dichotome Endpunkte (Auftreten von pulmonalen Ereignissen) wurde das Incidence Rate Ratio (Inzidenzdichteverhältnis) berechnet. Das Incidence Rate Ratio wurde in einem Negativ-Binomial-Regression-Modell nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Screening-FEV₁% ermittelt. Zudem wurden Ereignisanalysen durchgeführt und Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen adjustiert für Alter, Geschlecht und Screening-FEV₁% mit dem Cox Proportional Hazard Modell berechnet.

Zusätzlich wurden im Dossier Relative Risiken, Odds Ratio und Risikodifferenzen (inklusive der 95% Konfidenzintervalle und p-Werte) für das Auftreten pulmonaler Ereignisse dargestellt. Die verwendeten statistischen Tests wurden hierfür nicht angegeben und Adjustierungen nicht berichtet. Für die Nutzenbewertung wurden diese Berechnungen nicht berücksichtigt.

Meta-analysen

Für jeden vom pU als bewertungsrelevant eingeschätzten Endpunkt wurden Meta-Analysen der Studien 103 und 104 durchgeführt. Ergebnisse der dichotomen Endpunkte wurden dabei mittels relativer Risiken (95 % KI) bzw. Hazard Ratios berichtet. Kontinuierliche Endpunkte wurden bei Vorliegen von Relevanzschwellen als Mittelwertdifferenzen (95 % KI) angegeben bzw. bei Fehlen geeigneter Relevanzschwellen mittels Hedges g dargestellt.

Die Meta-Analysen erfolgten sowohl mit dem *fixed effects model* als auch mit dem *random effects model*. Die Modelle mit festen Effekten wurden mit der Inversen-Varianz Methodik, die Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methodik von DerSimonian & Laird berechnet. In Fällen, in denen in einer Behandlungsgruppe keine Ereignisse bezüglich des jeweiligen Endpunkts aufgetreten sind, wurde 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen addiert. Lagen in beiden Studienarmen keine Ereignisse für einen Endpunkt vor, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Das Ausmaß der statistischen Heterogenität wurde anhand der I^2 -Statistik beschrieben. Bei starker Heterogenität ($I^2 \geq 70 \%$) hat der pU im Einzelfall bestimmt, inwiefern eine Meta-Analyse interpretiert werden kann oder ob Aussagen aufgrund von Einzelstudienresultaten getroffen werden.

In Übereinstimmung mit dem pU wurden für die Nutzenbewertung die Meta-Analysen mit dem *random effects model* herangezogen.

2.5.4.6 Sensitivitätsanalysen

Im Dossier wurden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt. Für den Studienbericht wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Analyse des primären Endpunktes und der zentralen sekundären Endpunkte zu bewerten:

- MMRM mit Berücksichtigung nur der Messwerte unter Behandlung;
- ANCOVA (analysis of covariance) mit Ersetzen fehlender Werte (Multiple Imputation; nur für den primären Endpunkt)

2.5.4.7 Subgruppenanalysen

A priori waren Analysen des primären und der sekundären Endpunkte in der FAS-Population für folgende Subgruppen geplant:

- Alter (<18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- FEV₁ in Prozent des Normwerts bei Screening (< 70 % / ≥ 70 %)
- Geschlecht
- Region (Nordamerika/ Europa /Australien)
- Vorangegangene Anwendung inhalativer Antibiotika (Ja / Nein)
- Vorangegangene Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (Ja / Nein)

- Vorangegangene Anwendung eines inhalativen Bronchodilatators (nur kurzwirksame / kurzwirksame und langwirksame gleichzeitig oder nur langwirksame / keine)
- Vorangegangene Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (Ja / Nein)
- Vorangegangene Inhalation von Kortikosteroiden (Ja / Nein)
- Pseudomonas aeruginosa Status zu Baseline (Positiv / Negativ)

Abweichend davon wurde im Dossier bezgl. des Subgruppenmerkmals FEV₁% der Schwellenwert 40% zu Baseline verwendet und die Subgruppenanalyse zu FEV₁% <70 % / ≥ 70 % nicht dargestellt. Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren wurden vom pU aus medizinischen und statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen, die sich aus dem meta-analytischen Ansatz ergaben, wurden mittels Interaktionstests bewertet. Dabei wurde ein p-Wert < 0,05 als ein Beleg und 0,05 ≤ p < 0,20 als ein Hinweis auf Effektmodifikation gewertet. Die studienübergreifenden Interaktions-p-Werte wurden über den p-Wert der Q-Statistik (mittels zufälliger Effekte) berechnet.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Nutzenbewertung wird im Folgenden nur der Studienarm mit der zulassungskonformen Dosierung im Vergleich zu Placebo berücksichtigt.

In den Studien 103 und 104 wurden insgesamt 750 Patienten zu LUM 400mg /IVA 250mg q12h oder Placebo randomisiert zugeteilt (Tabelle 12). Davon erhielten 740 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden im Full Analysis Set (FAS) ausgewertet. Zu den 10 randomisierten Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, liegen keine weiteren Informationen vor.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zu den Studien 103 und 104

Studie	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo
Randomisierte Patienten (n)	187	187	189	187
Patienten, die mindestens 1 Dosis erhalten haben (= FAS), n (%)	182 (97,3)	184 (98,4)	187 (98,9)	187 (100)
Studienmedikation abgeschlossen, n (%) ¹⁾	172 (94,5)	180 (97,8)	172 (92,0)	182 (97,3)
Abbruch der Studienmedikation, n (%) ¹⁾	10 (5,5)	4 (2,2)	15 (8,0)	5 (2,7)

Studie	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA	Placebo	LUM/IVA	Placebo
aufgrund von UE, n (%) ¹⁾	6 (3,3)	4 (2,2)	11 (5,9)	2 (1,1)
weitere Dosierung abgelehnt, n (%) ¹⁾	1 (0,5)	0	1 (0,5)	2 (1,1)
Non-Compliance, n (%) ¹⁾	0	0	2 (1,1)	0
Entscheidung des Arztes, n (%) ¹⁾	1 (0,5)	0	0	0
Einschlusskriterien nicht erfüllt, n (%) ¹⁾	2 (1,1)	0	0	0
benötigte nichterlaubte Medikation, n (%) ¹⁾	0	0	0	1 (0,5)
Studie abgeschlossen, n (%) ¹⁾	176 (96,7)	182 (98,9)	180 (96,3)	185 (98,9)
Frühzeitiger Studienabbruch, n (%) ¹⁾	6 (3,3)	2 (1,1)	7 (3,7)	2 (1,1)
Aufgrund von UE, n (%) ¹⁾	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,5)
Widerruf der Einwilligung, n (%) ¹⁾	2 (1,1)	0	2 (1,1)	1 (0,5)
Entscheidung des Arztes, n (%) ¹⁾	1 (0,5)	0	0	0
Non-Compliance, n (%) ¹⁾	0	0	1 (0,5)	0
Andere, n (%) ¹⁾	1 (0,5)	0	2 (1,1)	0
Behandlungsdauer				
Tage (Median [min, max])	168 (2; 178)	168 (32; 179)	168 (1; 182)	168 (7; 181)
Tage (MW [SD])	162,8 (23,6)	166,4 (13,2)	160,6 (31,3)	164,5 (20,9)
0 - ≤ 2 Wochen, n (%) ¹⁾	1 (0,5)	0	5 (2,7)	2 (1,1)
> 2 - ≤ 4 Wochen, n (%) ¹⁾	0	0	0	1 (0,5)
> 4 - ≤ 8 Wochen, n (%) ¹⁾	4 (2,2)	1 (0,5)	2 (1,1)	0
> 8 - ≤ 16 Wochen, n (%) ¹⁾	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)
> 16 - ≤ 24 Wochen, n (%) ¹⁾	145 (79,7)	150 (81,5)	145 (77,5)	141 (75,4)
> 24 Wochen, n (%) ¹⁾	30 (16,5)	32 (17,4)	33 (17,6)	42 (22,5)
Übergang in Studie VX12-809-105, n (%) ¹⁾	176 (96,7)	177 (96,2)	173 (92,5)	181 (96,8)

¹⁾ Prozentzahl bezogen auf FAS

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; UE: unerwünschte Ereignisse

Die Patientencharakteristika der FAS-Populationen sind in Tabelle 13 zusammengefasst. In den Studien wurden Patienten zwischen 12 und 64 Jahren eingeschlossen. Deren Lungenfunktionswerte lagen gemessen als FEV₁% im Mittel bei 60 %. Etwas dreiviertel der Patienten wiesen eine *Pseudomonas aeruginosa*- Infektion auf, wobei in der Studie 103 zahlenmäßig ein leichtes Ungleichgewicht zwischen dem LUM/IVA-Arm und dem Placebo-Arm bestand (83 % vs. 73 %). Darüber hinaus zeigten sich Unterschiede im Anteil der Patienten, die Antibiotika inhalierten (Studie 104: LUM/IVA 60% vs Placebo 73%).

Tabelle 13: Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen in Studie 103 und 104

Merkmal	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA N=182 ¹⁾	Placebo N=184 ¹⁾	LUM/IVA N=187 ¹⁾	Placebo N=187 ¹⁾
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	25,5 (10,1) 23,5 (12; 57)	25,0 (10,8) 22,0 (12; 64)	25,0 (9,0) 24,0 (12; 54)	25,7 (10,0) 24,0 (12; 55)
<i>Altersklasse</i> 12 - <18 Jahre ≥ 18 Jahre	52 (28,6) 130 (71,4)	53 (28,8) 131 (71,2)	46 (24,6) 141 (75,4)	43 (23,0) 144 (77,0)
<i>Geschlecht n (%)</i> Männlich Weiblich	98 (53,8) 84 (46,2)	100 (54,3) 84 (45,7)	89 (47,6) 98 (52,4)	90 (48,1) 97 (51,9)
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i> Kaukasier/weiß Andere Keine Angabe	176 (96,7) 4 (2,2) 2 (1,1)	183 (99,5) 0 1 (0,5)	185 (98,9) 2 (1,1) 0	186 (99,5) 1 (0,5) 0
<i>Region n (%)</i> Nordamerika Europa Australien	91 (50,0) 75 (41,2) 16 (8,8)	99 (53,8) 72 (39,1) 13 (7,1)	111 (59,4) 59 (31,6) 17 (9,1)	122 (65,2) 49 (26,2) 16 (8,6)
<i>BMI (kg/m²)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	21,7 (3,2) 21,2 (14,6; 29,8)	21,0 (3,0) 20,8 (14,4; 32,2)	21,3 (2,9) 21,1 (14,8; 31,4)	21,0 (2,9) 20,9 (14,1; 29,7)
<i>BMI z-Score bei < 20-Jährigen</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	n=62 -0,36 (0,81) -0,19 (-2,86;1,0)	n=72 -0,59 (0,98) -0,54 (-3,68; 1,57)	n=61 -0,33 (0,90) -0,17 (-2,61;1,47)	n=57 -0,50 (0,89) -0,35 (-2,40;1,24)
<i>FEV₁%</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	n=180 60,48 (14,29) 58,70 (34,8; 94,0)	n=181 60,45 (13,22) 60,40 (34,0; 88,0)	n=185 60,59 (14,01) 61,50 (31,3; 96,5)	n=185 60,37 (14,32) 60,50 (33,9; 99,8)
<i>FEV₁% - Klassen, n (%)</i> <40 ≥ 40 - < 70 ≥ 70 - ≤ 90 >90	12 (6,6) 116 (63,7) 51 (28,0) 1 (0,5)	11 (6,0) 122 (66,3) 48 (26,1) 0	17 (9,1) 117 (62,6) 49 (26,2) 2 (1,1)	17 (9,1) 116 (62,0) 49 (26,2) 3 (1,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa Status, n (%)</i> Positiv negativ	151 (83,0) 31 (17,0)	134 (72,8) 50 (27,2)	135 (72,2) 52 (27,8)	142 (75,9) 45 (24,1)

Merkmal	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA N=182 ¹⁾	Placebo N=184 ¹⁾	LUM/IVA N=187 ¹⁾	Placebo N=187 ¹⁾
<i>Medikation vor der ersten Dosis², n (%)</i>				
Dornase alfa	123 (67,6)	135 (73,4)	150 (80,2)	146 (78,1)
Inhalative Antibiotika	113 (62,1)	122 (66,3)	112 (59,9)	136 (72,7)
Bronchodilatoren	173 (95,1)	172 (93,5)	171 (91,4)	170 (90,9)
Inhal. hyperton. NaCl	112 (61,5)	100 (54,3)	115 (61,5)	120 (64,2)
Lsg.	109 (59,9)	113 (61,4)	103 (55,1)	107 (57,2)
Inhalierete Kortikosteroide				

¹⁾ Daten beziehen sich auf das Full Analysis Set

²⁾ Medikamente konnten während der Studie weiter verabreicht werden.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, FEV₁ %: Anteil des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens

Begleitmedikation

Die häufigsten (> 30 %) Begleitmedikamente wurden zur Behandlung der CF-Komplikationen eingesetzt: Dornase alfa, Salbutamol, Natriumchlorid, Pankreatin, Azithromycin, Tobramycin, Seretide, Ciprofloxacin und Pancrelipase (Tabelle 14)

Tabelle 14: Begleitmedikation, die mindestens 15% der Patienten erhalten haben

	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA N=182 ¹⁾	Placebo N=184 ¹⁾	LUM/IVA N=187 ¹⁾	Placebo N=187 ¹⁾
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn n (%)¹⁾</i>	182 (100)	184 (100)	187 (100)	187 (100)
Salbutamol	129 (70,9)	132 (71,1)	123 (65,8)	134 (71,7)
Dornase alfa	124 (68,1)	137 (74,5)	149 (79,7)	148 (79,1)
Inhalation hypertoner NaCl-Lgs.	125 (68,7)	122 (66,3)	122 (65,2)	143 (76,5)
Pankreatin	122 (67,0)	120 (65,2)	148 (79,1)	134 (71,7)
Azithromycin	97 (53,3)	112 (60,9)	119 (63,6)	130 (69,5)
Tobramycin	85 (46,7)	114 (62,0)	91 (48,7)	111 (59,4)
Seretide	60 (33,0)	65 (35,3)	56 (29,9)	65 (34,8)
Ciprofloxacin	54 (29,7)	58 (31,5)	59 (31,6)	83 (44,4)
Pancrelipase	52 (28,6)	64 (34,8)	35 (18,7)	46 (24,6)
Omeprazol	50 (27,5)	46 (25,0)	54 (28,9)	47 (25,1)
Colecalciferol	50 (27,5)	46 (25,0)	62 (33,2)	39 (20,9)
Aztreonam Lysin	45 (24,7)	45 (24,5)	52 (27,8)	71 (38,0)
Paracetamol	44 (24,2)	42 (22,8)	47 (25,1)	49 (26,2)

	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA N=182 ¹⁾	Placebo N=184 ¹⁾	LUM/IVA N=187 ¹⁾	Placebo N=187 ¹⁾
Vitamin D, nns	44 (24,2)	50 (27,2)	37 (19,8)	56 (29,9)
Aquadeks (Nahrungsergänzungsmittel)	38 (20,9)	50 (27,2)	47 (25,1)	50 (26,7)
Vitamine nns mit Zink	41 (22,5)	42 (22,8)	41 (21,9)	46 (24,6)
Ursodeoxycholssäure	46 (25,3)	41 (22,3)	39 (20,9)	34 (18,2)
Influenza-Impfung	35 (19,2)	54 (29,3)	50 (26,7)	47 (25,1)
Vitamine, nns	35 (19,2)	26 (14,1)	30 (16,0)	33 (17,6)
Ibuprofen	37 (20,3)	33 (17,9)	59 (31,6)	55 (29,4)
Colistimethat-Natrium	43 (23,6)	39 (21,2)	21 (11,2)	34 (18,2)
Fluticasonpropionat	38 (20,9)	30 (16,3)	34 (18,2)	42 (22,5)
Tocopherol	35 (19,2)	33 (17,9)	28 (15,0)	26 (13,9)
Bactrim	23 (12,6)	46 (25,0)	40 (21,4)	59 (31,6)
Montelukast-Natrium	19 (10,4)	21 (11,4)	27 (14,4)	30 (16,0)
Budesonid /Formoterol	14 (7,7)	17 (9,2)	35 (18,7)	27 (14,4)
Salbutamolsulfat	8 (4,4)	14 (7,6)	31 (16,6)	26 (13,9)

¹⁾ Daten beziehen sich auf das Full Analysis Set
Abkürzung: nns: nicht näher spezifiziert

2.6.2 Mortalität

2.6.2.1 Mortalität über 24 Wochen

In keiner der beiden Studien ist im 24-wöchigen Studienverlauf ein Todesfall aufgetreten.

2.6.3 Morbidität

2.6.3.1 Veränderung im FEV₁%

Gemessen am primären Endpunkt „Durchschnittliche absolute Veränderung im FEV₁% zu Woche 16 und 24“ wurden unter LUM/IVA Verbesserungen im (unadjustierten) Mittel von 2,1 bzw. 2,6 Prozentpunkten erreicht. Unter Placebo verschlechterten sich die mittleren FEV₁%-Werte durchschnittlich um 0,6 bzw. 0,5 Prozentpunkte. Anhand der MMRM-Analyse konnte in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LUM/IVA und Placebo gezeigt werden. Der erreichte Unterschied liegt unterhalb des erwarteten Behandlungseffekts einer absoluten Veränderung von 5 Prozentpunkten.

Die Ergebnisse zu den absoluten Veränderungen im FEV₁% zu Woche 24 zeigten in Übereinstimmung mit dem primären Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen LUM/IVA und Placebo, der studienübergreifend konsistent war, wobei die Reduktion zu Woche 24 im FEV₁% im Vergleich zum primären Endpunkt, der den durchschnittlichen Effekt zu Woche 16 und 24 abbildet, numerisch geringer ausfiel (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse zur Veränderung im FEV₁%

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ²⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)
Durchschnittliche absolute Veränderung im FEV₁% zu Woche 16 und 24 (primärer Endpunkt)					
Studie 103	172	2,14 (7,14)	180	-0,56 (6,50)	2,60 (1,20; 4,00); p=0,0003
Studie 104	180	2,62 (6,70)	183	-0,46 (6,64)	3,01 (1,64; 4,39); p<0,0001
Meta-Analyse					k.A.
Absolute Veränderung im FEV₁% zu Woche 24					
Studie 103	166	1,58 (7,60)	173	-0,67 (6,95)	2,41(0,84; 3,97); p=0,0027
Studie 104	173	2,53 (7,54)	177	-0,25 (7,10)	2,67 (1,13; 4,20); p=0,0007
Meta-Analyse ³⁾					2,54 (1,45; 3,63) p<0,001; I ² =0%

¹⁾ FAS

²⁾ MMRM (Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter (<18 versus ≥18 Jahre), Geschlecht und Screening FEV₁% (<70 versus ≥70) adjustiert)

³⁾ Random effects model

Abkürzungen: LS mean: least squares mean; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements

Responder-Analysen zur absoluten Veränderung im FEV₁% zu Woche 24 zeigten für alle gewählten Schwellenwerte einen signifikanten Vorteil für LUM/IVA im Vergleich zu Placebo (Tabelle 16).

Tabelle 16: Responderanalysen zur absoluten Veränderung im FEV₁% zu Woche 24

Studie	Deskriptive Statistik: Anzahl an Ereignissen (%)		Effektschätzer Relatives Risiko ²⁾ (95 %-KI); p-Wert ³⁾
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	
Erreichen einer ≥ 3% Verbesserung			
Studie 103	60/182 (33,0)	45/184 (24,5)	1,34 (0,97; 1,86); p=0,0730
Studie 104	77/187 (41,2)	47/187 (25,1)	1,64 (1,21; 2,22); p=0,0010
Meta-Analyse ⁴⁾			1,50 (1,20; 1,87); p<0,001; I ² =0%

Studie	Deskriptive Statistik: Anzahl an Ereignissen (%)		Effektschätzer Relatives Risiko ²⁾ (95 %-KI); p-Wert ³⁾
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	
Erreichen einer ≥ 5% Verbesserung			
Studie 103	44/182 (24,2)	28/184 (15,2)	1,59 (1,05; 2,42); p=0,0274
Studie 104	62/187 (33,2)	30/187 (16,0)	2,06 (1,40; 3,04); p=0,0001
Meta-Analyse ⁴⁾			1,84 (1,38; 2,45); p<0,001; I ² =0%
Erreichen einer ≥ 10% Verbesserung			
Studie 103	21/182 (11,5)	9/184 (4,9)	2,38 (1,13; 5,02); p=0,0184
Studie 104	25/187 (13,4)	12/187 (6,4)	2,09 (1,09; 4,01); p=0,0230
Meta-Analyse ⁴⁾			2,20 (1,34; 3,61); p=0,002; I ² =0%

¹⁾ FAS

²⁾ Relatives Risiko mit 95% KI = Mantel-Haenszel Schätzer

³⁾ P-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test, stratifiziert nach Alter (<18 versus ≥18 Jahre), Screening FEV₁% (<70 vs ≥70) und Geschlecht

⁴⁾ Random effects model

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen ergaben auf meta-analytischer Ebene für die absolute Veränderung im FEV₁% (MMRM-Analyse) keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikation. Für die Responderanalyse mit dem Schwellenwert 5 % zeigte sich ein Hinweis (p=0,162) auf Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter mit einem signifikanten Vorteil für LUM/IVA in der Subgruppe ≥ 18 Jahre und mit keinem statistisch signifikanten Unterschied in der Subgruppe < 18 Jahre.

2.6.3.2 Pulmonale Exazerbation

Pulmonale Exazerbationen traten innerhalb der 24 Wochen studienübergreifend unter LUM/IVA (29,5 %) im Vergleich zu Placebo (43,4 %) weniger häufig auf (gepooltes HR 0,60 [95 % KI 0,47; 0,77]; p<0,001; I²=0%). Ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA wurde auch in dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation dargelegt (gepooltes HR 0,38 [95 % KI 0,26; 0,56]; p<0,001; I²=0%). Der Anteil an Patienten mit einem Ereignis war unter Placebo (23,5 %) etwa doppelt so hoch wie unter LUM/IVA (10,0 %). Bezüglich i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation zeigte sich ähnlich starker Effekt zugunsten LUM/IVA (gepooltes HR 0,41 [95 % KI 0,28; 0,61]; p<0,001; I²= 29,9%).

Tabelle 17: Auftreten pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Studie	Anzahl an Patienten mit Ereignis (%)		Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	Rate Ratio ²⁾	Hazard Ratio ³⁾
Pulmonale Exazerbation				
Studie 103	55/182 (30,2)	73/184 (39,7)	0,66 (0,48; 0,92); p=0,0141	0,68 (0,48; 0,97); p=0,0319
Studie 104	54/187 (28,9)	88/187 (47,1)	0,57 (0,42; 0,77); p=0,0002	0,54 (0,38; 0,76); p=0,0004
Meta-Analyse ⁴⁾	109/369 (29,5)	161/371 (43,4)		0,60 (0,47; 0,77); p<0,001; I ² =0%
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation				
Studie 103	17/182 (9,3)	39/184 (21,2)	0,38 (0,22; 0,66); p=0,0006	0,40 (0,23; 0,71); p=0,0016
Studie 104	20/187 (10,7)	48/187 (25,7)	0,39 (0,24; 0,64); p=0,0002	0,37 (0,22; 0,62); p=0,0002
Meta-Analyse ⁴⁾	37/369 (10,0)	87/371 (23,5)		0,38 (0,26; 0,56); p<0,001; I ² =0%
I.V. -Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation				
Studie 103	28/182 (15,4)	51/184 (27,7)	0,54 (0,36; 0,83); p=0,005 ⁵⁾	0,50 (0,32; 0,80); 0,0034
Studie 104	26/187 (13,9)	64/187 (34,2)	0,36 (0,24; 0,54); p<0,0001	0,34 (0,21; 0,53); p<0,0001
Meta-Analyse ⁴⁾	54/369 (14,6)	115/371 (31,0)		0,41 (0,28; 0,61); p<0,001; I ² = 29,9%

1) FAS

2) Rate ratio (=incidence density ratio, IDV): Negativ-Binomial-Regressionsmodell, adjustiert, adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 Jahre vs ≥ 18 Jahre) und Screening FEV₁% (< 70 vs ≥ 70). Der Effektschätzer bezieht sich auf den Anteil der Patienten mit einem Ereignis (Exazerbation)3) Zeit bis zum ersten Ereignis: Cox Proportional Hazard Regression, adjustiert für Geschlecht, Alter (< 18 Jahre vs ≥ 18 Jahre) und Screening FEV₁% (< 70 vs ≥ 70).

4) Random effects model

5) p-Wert bezieht sich auf den Exakten Test nach Fisher.

Subgruppenanalysen

1. Pulmonalen Exazerbationen

Für die Ereigniszeitanalyse zum Auftreten pulmonaler Exazerbationen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (p=0,034). In dem für Geschlecht und Screening FEV₁% adjustierten Cox-Modell erzielten beide Subgruppen signifikante Ergebnisse. Der Effekt war in der Subgruppe < 18 Jahre stärker ausgeprägt (HR 0,31 [95 % KI 0,15; 0,62]; p=0,001; I²=15,0%), als in der Subgruppe ≥ 18 Jahre (HR 0,69 [95 % KI 0,53; 0,90]; p=0,007; I²=0%).

2. Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse Exazerbationen

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Inhalation mit Kochsalzlösung ($p=0,110$; signifikanter Vorteil von LUM/IVA bei vorangegangener Inhalation, kein signifikanter Unterschied in der Subgruppe ohne Inhalation) sowie für das Subgruppenmerkmal Region ($p=0,162$; signifikanter Vorteil von LUM/IVA in der Subgruppe Nordamerika; kein signifikanter Unterschied für Europa)

3. i.v.-Antibiotika-Therapie aufgrund pulmonaler Ereignisse

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer i.v. Antibiotika-Therapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,193$) durch das Merkmal Baseline FEV₁%, mit einem signifikanten Vorteil von LUM/IVA in der Subgruppe FEV₁% $\geq 40\%$, während in der Subgruppe FEV₁% $< 40\%$ kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wurde.

Es besteht zusätzlich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal vorangegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung ($p=0,072$). Die Subgruppenanalyse zeigte für die Subgruppe mit vorangegangener Inhalation einen signifikanten Vorteil von LUM/IVA und in der Subgruppe ohne vorangegangene Inhalation keinen statistisch signifikanten Unterschied.

2.6.3.3 Veränderung des BMI zu Woche 24

Nach 24 Wochen zeigte sich unter LUM/IVA ein durchschnittlicher Anstieg im BMI von 0,3 kg/m² in Studie 103 und 0,4 kg/m² in Studie 104, während die Veränderungen unter Placebo bei 0,2 bzw. 0,1 kg/m² lagen. Der Unterschied in den adjustierten mittleren Änderungen zwischen Intervention und Kontrolle war in Studie 104 statistisch signifikant, nicht aber in Studie 103. Die Meta-Analyse der beiden Studien ergab einen statistisch signifikanten Unterschied für die mittlere Änderung von 0,3 kg/m² (95 % KI 0,04; 0,47), wobei das Ergebnis mit einer deutlichen Heterogenität verbunden ist ($I^2=66,9\%$). Für die Gruppe der < 20 -Jährigen konnte in Studie 104 anhand des BMI-z-Scores ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter LUM/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, jedoch nicht in der Studie 103.

Tabelle 18: Veränderung im BMI bzw. im BMI-z-Score von Baseline zu Woche 24

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ²⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)/
absolute Veränderung des BMI zu Woche 24					
Studie 103	176	0,29 (1,08)	184	0,19 (0,98)	0,14 (-0,07; 0,34); p=0,191
Studie 104	180	0,40 (0,88)	183	0,05 (0,95)	0,36 (0,17; 0,54); p=0,0002
Meta-Analyse ³⁾					0,26 (0,04; 0,47); p=0,021; $I^2=66,9\%$

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ²⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		adjustierte Mittelwertdifferenz) (LS Mean Difference)/
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
absolute Veränderung des BMI-z-Score zu Woche 24 für Patienten < 20 Jahre					
Studie 103	58	0,10 (0,37)	69	0,04 (0,53)	0,08 (-0,06; 0,22); p=0,2713
Studie 104	58	0,15 (0,31)	53	-0,05 (0,38)	0,22 (0,10, 0,35); p=0,0006
Meta-Analyse ³⁾					k.A.

1) FAS

2) MMRM (Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter (<18 versus ≥18 Jahre), Geschlecht, Screening FEV₁% (<70 versus ≥70) und Baseline-Wert adjustiert)

3) random effects model

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; LS: least squares

Subgruppenanalysen

Für das Subgruppenmerkmal Region liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,037). Danach besteht der statistisch signifikante Vorteil von LUM/IVA in Bezug auf die Veränderung im BMI nur für die Subgruppe Nordamerika (adjustierte MW-Differenz 0,41 [95 % KI 0,22; 0,60]; p<0,001; I²=14,1%). Für die Subgruppen Europa (adjustierte MW-Differenz 0,02 [95% KI -0,23; 0,27]; p=0,849; I²=0%) und Australien (adjustierte MW-Differenz 0,07 [95%KI -0,36; 0,51]; p=0,74; I²=0%) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LUM/IVA und Placebo.

Es besteht zusätzlich ein Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,064) für das Subgruppenmerkmal vorangegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung. Diese Subgruppenanalyse zeigte nur in der Subgruppe mit Kochsalzlösung einen signifikanten Vorteil für LUM/IVA.

2.6.3.4 EQ-5D-VAS

Hinsichtlich der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes zeigte sich anhand der EQ-5D-VAS-Ergebnisse der Studie 103 kein signifikanter Unterschied zwischen LUM/IVA und Placebo. In Studie 104 wurde ein geringer statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA gemessen. Das Ergebnis der meta-analytischen Zusammenfassung lag ebenfalls im signifikanten Bereich. Der Effekt blieb mit Hedges g 0,16 (95 % KI 0,01; 0,30) unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 19: Absolute Veränderung auf der EQ-5D –Visuellen Analogskala

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ¹⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187		adjustierte Mittelwert- differenz (LS Mean difference)	Hedges g
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ¹⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187		adjustierte Mittelwert- differenz (LS Mean difference)	Hedges g
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Absolute Veränderung im EQ-5D-VAS an Woche 24						
Studie 103	171	2,3 (17,19)	180	0,0 (15,68)	1,3 (-1,5;4,1); p=0,3572	0,09 (-0,12; 0,30); p=0,3827
Studie 104	177	5,7 (22,66)	182	1,8 (15,52)	3,3 (0,3; 6,2); p=0,0304	0,22 (0,01; 0,43); p=0,0388
Meta- Analyse ²⁾						0,16 (0,007; 0,30); p=0,040; I ² =0%

¹⁾ MMRM (Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter, Geschlecht, Screening FEV1% und Baseline VAS adjustiert)

²⁾ random effects model

Abkürzungen: LS: Least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements

Subgruppenanalyse

Für EQ-5D-VAS wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,077) und Region (p=0,126) identifiziert. In der Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Patientinnen, aber nicht für männliche Patienten. In der Subgruppe nach Region blieb der signifikante Vorteil von LUM/IVA nur für Nordamerika bestehen.

2.6.4 Lebensqualität

Für die Kategorie Lebensqualität wurden Daten des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) – Fragebogens berücksichtigt, die anhand von Selbsteinschätzungen (Fragebogenversion für Jugendliche/Erwachsene und Version für Kinder) und Fremdeinschätzungen (Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuer) gewonnen wurden.

2.6.4.1 Selbsteinschätzung anhand der Fragebogenversion für Kinder und der Version für Jugendliche/Erwachsene

Domäne Atmungssystem des CDQ-R

Hinsichtlich der mittleren absoluten Veränderung zu Woche 24 in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zeigte sich in beiden Studien zwischen LUM/IVA und Placebo kein signifikanter Unterschied (Tabelle 20). Die mittleren absoluten Veränderungen in den LUM/IVA-Armen der Studien lagen mit 1,60 bzw. 3,51 Punkten unterhalb der vom pU angegebenen MID von 4 Punkten.

Tabelle 20: Absolute Veränderung in der Punktzahl der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Woche 24

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ¹⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187		adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean difference)
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Studie 103	172	1,60 (16,92)	184	-0,50 (15,89)	1,51 (-1,58; 4,61); p=0,337
Studie 104	179	3,51 (18,76)	185	0,71 (17,06)	2,85 (-0,38; 6,08); p=0,083
Meta-Analyse ²⁾					2,15 (-0,08; 4,38); p=0,058; I ² =0%

Analyse basiert auf den gepoolten Daten der Kinderfragebogenversion (12-13 Jahre) und der Version für Jugendliche und Erwachsene

¹⁾ Aus MMRM (Behandlung, Studienzeitpunkt, BehandlungxStudienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter, Geschlecht, Screening FEV₁% und Baseline CFQ-R adjustiert)

²⁾ Random effects model

Abkürzung: MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements

In Übereinstimmung mit den kontinuierlichen Daten zeigte sich anhand der Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 4 Punkten für die Domäne Atmungssystem in beiden Studien zu Woche 24 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Responderanalyse für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R

Studie	Anzahl an Ereignissen (%)		Effektschätzer
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾	Relatives Risiko ²⁾ (95 %-KI); p-Wert ³⁾
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkten			
Studie 103	85/182 (46,7)	83 /184 (45,1)	1,04 (0,83; 1,29); p=0,7628
Studie 104	84/187 (44,9)	76/187 (40,6)	1,10 (0,87; 1,39), p=0,4107
Meta-Analyse ⁴⁾			1,07 (0,91; 1,26); p=0,426; I ² =0%

Analyse basiert auf den gepoolten Daten der Kinderfragebogenversion (12-13 Jahre) und der Version für Jugendliche und Erwachsene

¹⁾ FAS

²⁾ Relatives Risiko mit 95% KI = Mantel-Haenszel Schätzer

³⁾ P-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test, stratifiziert nach Alter (<18 versus ≥18 Jahre), Screening FEV₁% (<70 vs ≥70) und Geschlecht

⁴⁾ Random effects model

Subgruppenanalyse

Für die mittlere Veränderung in der Punktzahl der Domäne Atmungssystem (MMRM-Analyse) liegt ein Beleg für Effektmofifikation durch Baseline-FEV₁% vor (p=0,031). In der Subgruppe der FEV₁% ≥ 40% zeigte sich ein signifikanter Vorteil für LUM/IVA (adjustierte MW-Differenz 2,83 [95 % KI 0,47; 5,19]; p=0,019; I²=0%), nicht aber bei Patienten mit schlechteren

FEV₁%-Werten (adjustierte MW-Differenz -6,15 [95 % KI -14,04; 1,73]; p=0,126; I²=0%). Diese Effektmodifikation bestand für die Responderanalyse nicht.

Hinweise auf Effektmodifikation durch das Merkmal Region zeigten sich für die mittlere Veränderung der Punktzahl (p=0,061) als auch für die Responder-Analyse (p=0,135). Nur in der MMRM-Analyse war in der Subgruppe Nordamerika ein statistisch signifikanter Vorteil zu sehen (adjustierte MW-Differenz 3,91 [95 % KI 1,08; 6,74]; p=0,007). Basierend auf der Responder-Analyse bestand ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Jedoch zeigte sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LUM/IVA und Placebo.

Nichtrespiratorische Domänen des CFQ-R

Nach 24 Wochen Behandlung traten unter LUM/IVA und Placebo positive als auch negative Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R im Vergleich zu Baseline auf, wobei die Veränderungen zahlenmäßig gering waren (Tabelle 22).

In beiden Studien wiesen dabei neun der elf nichtrespiratorischen Domänen (Rollenfunktion, Vitalität, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung, soziale Einschränkungen, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LUM/IVA und Placebo auf. In Studie 104 erzielten die Patienten unter LUM/IVA im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung in der Domäne körperliches Wohlbefinden (Hedges g 0,23 [95% KI 0,02; 0,44]) sowie in der Domäne Gefühlslage (Hedges g 0,27 [95% KI 0,06; 0,48]). Nach der meta-analytischen Zusammenfassung mit den nicht statistisch signifikanten Ergebnissen der Studie 103 konnte anhand des gepoolten Effektschätzers kein signifikanter Vorteil von LUM/IVA für die zwei Domänen gezeigt werden. Die Domäne Rollenfunktion war die einzige Domäne, in der in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA gegenüber Placebo auftrat. Das Ergebnis liegt mit einem Hedges g von 0,17 und dem 95% KI von 0,01 bis 0,32 nicht oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 22: Absolute Veränderung in der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zu Woche 24

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ²⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾			
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
körperliches Wohlbefinden						
Studie 103	171	-0,97 (17,83)	184	-2,21 (15,67)	0,80 (-2,59; 4,18); p=0,6442	0,05 (-0,16; 0,26); p=0,6550
Studie 104	180	0,54 (19,14)	184	-3,89 (18,32)	4,28 (0,63; 7,93); p=0,0216	0,23 (0,02; 0,44); p=0,0281

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ²⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾			
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
Meta-Analyse ³⁾						
Rollenfunktion						
Studie 103	157	0,69 (13,28)	166	-1,81 (14,06)	2,16 (-0,72; 5,04); p=0,1404	0,15 (-0,07; 0,37); p=0,1707
Studie 104	166	0,72 (17,63)	166	-2,55 (15,96)	3,08 (-0,29; 6;44);p=0,0732	0,18 (-0,03; 0,40); p=0,0950
Meta-Analyse ³⁾						
Vitalität						
Studie 103	157	-1,17 (16,81)	166	-2,39 (15,69)	1,04 (-2,37; 4,45), p=0,5501	0,06 (-0,16; 0,28);p=0,5819
Studie 104	167	0,70 (18,75)	165	-1,88 (16,85)	2,86 (-0,68; 6,39); p=0,1129	0,16 (-0,06; 0,37); p=0,1506
Meta-Analyse ³⁾						
Gefühlslage						
Studie 103	171	1,46 (13,41)	184	0,59 (11,89)	0,79 (-1,59; 3,17); p=0,5139	0,07 (-,014; 0,28), p=0,5282
Studie 104	180	1,97 (12,97)	184	-1,16 (11,30)	3,21 (0,88; 5,54); p=0,0070	0,27 (0,06; 0,48), p=0,0103
Meta-Analyse ³⁾						
Körperbild						
Studie 103	173	2,05 (16,97)	184	2,90 (16,89)	-0,56 (-3,75; 2,64); p=0,7323	-0,03 (-0,24; 0,17); p=0,7416
Studie 104	180	1,51 (15,39)	185	-0,30 (18,83)	2,10 (-1,18; 5,38); p=0,2094	0,13 (-0,08; 0,33); p=0,2290
Meta-Analyse ³⁾						
Essstörungen						

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ²⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾			
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
Studie 103	172	0,36 (15,66)	183	-1,03 (12,02)	0,90 (-1,67; 3,47), p=0,4924	0,07 (-0,14; 0,28); p=0,5086
Studie 104	180	-1,67 (14,11)	185	-2,94 (16,34)	1,69 (-1,28; 4,65); p=0,2632	0,11 (-0,09; 0,32); p=0,2858
Meta-Analyse ³⁾						0,09 (-0,06; 0,24); p=0,225; I ² =0%
Therapiebelastungen						
Studie 103	173	3,43 (13,53)	184	2,29 (14,03)	1,12 (-1,58; 3,81); p=0,4157	0,08 (-0,13; 0,29); p=0,4346
Studie 104	180	2,56 (18,28)	185	3,09 (17,84)	-0,19 (-3,48; 3,10); p=0,9093	-0,01 (-0,22; 0,19); p=0,9138
Meta-Analyse ³⁾						0,03 (-0,11; 0,18); p=0,649; I ² =0%
Subjektive Gesundheitseinschätzung						
Studie 103	159	1,12 (18,62)	166	-2,68 (15,52)	2,32 (-1,19; 5,83); p=0,1952	0,13 (-0,08; 0,35); p=0,2278
Studie 104	167	0,67 (16,95)	166	-1,67 (15,78)	2,40 (-0,84; 5,63); p=0,1464	0,14 (-0,07; 0,36); p=0,1892
Meta-Analyse ³⁾						0,14 (-0,02; 0,29); p=0,081; I ² =0%
Soziale Einschränkungen						
Studie 103	173	-1,74 (12,72)	184	-1,44 (13,45)	-0,30 (-2,86; 2,27); p=0,8210	-0,02 (-0,23; 0,18);p=0,8270
Studie 104	180	-1,40 (14,50)	185	-2,68 (13,64)	1,40 (-1,28; 4,08); p=0,3056	0,10 (-0,10; 0,31); p=0,3304
Meta-Analyse ³⁾						0,04 (-0,10; 0,18); p=0,587; I ² =0%
Gewichtsprobleme ⁴⁾						
Studie 103	158	0,21 (28,02)	165	1,62 (27,74)	-0,50 (-5,69; 4,69); p=0,8496	-0,02 (-0,24; 0,20); p=0,8608

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ²⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾			
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
Studie 104	166	3,62 (28,43)	166	-1,60 (27,65)	4,86 (-0,47; 10,19); p=0,0737	0,18 (-0,03; 0,40); p=0,0997
Meta-Analyse ³⁾						0,081 (-0,12; 0,28); p=0,416; I ² =38,9%
Gastrointestinale Probleme						
Studie 103	171	-0,23 (16,58)	184	-0,18 (16,23)	-1,05 (-4,20; 2,09); p=0,5109	-0,07 (-0,28; 0,14); p=0,5266
Studie 104	179	-1,18 (15,04)	185	0,60 (18,41)	-1,65 (-4,72; 1,43); p=0,2934	-0,10 (-0,31; 0,10); p=0,3191
Meta-Analyse ³⁾						-0,09 (-0,23; 0,06); p=0,252; I ² =0%

Analysen basieren auf den gepoolten Daten der Kinderfragebogenversion (12-13 Jahre) und der Version für Jugendliche und Erwachsene

¹⁾ FAS

²⁾ MMRM (Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter, Geschlecht, Screening FEV₁% und Baseline CFQ-R adjustiert)

³⁾ Meta-analyse mittels *random effects model*

⁴⁾ Domäne Gewichtsprobleme nur in FB-Version für Jugendliche und Erwachsene
Abkürzung: LS: least squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements

Subgruppenanalysen

Für drei der nicht-respiratorische Domänen (Rollenfunktion, Essstörungen und Gewichtsprobleme) zeigten sich Belege für Effektmodifikation.

Für die Rollenfunktion wurde der *P. aeruginosa*-Status als Effektmodifikator identifiziert (p=0,034). Die *P. aeruginosa* negativen Patienten erzielten einen signifikanten Vorteil (Hedges g 0,47 [95 % KI 0,14; 0,81]; p=0,006; I²=0%), nicht aber die Patienten, die *P. aeruginosa* positiv sind. Die Region wurde für die Domäne Essstörungen als Effektmodifikator ermittelt (p=0,002). Für Nordamerika zeigte sich ein signifikanter Vorteil von LUM/IVA (Hedges g 0,21 [95 % KI 0,02; 0,41]; p=0,032; I²=0%), für Australien ein signifikanter Nachteil (Hedges g -0,74 [95 % KI -1,25; -0,24]; p=0,004; I²=0%) und für Europa kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Für die Domäne Gewichtsprobleme liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch vorangegangene Antibiotika-Inhalation vor (p= 0,041), jedoch zeigte sich in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied (Antibiotika-Inhalation ja: Hedges g 0,18 [95 % KI -0,03; 0,40]; p=0,096, I²=22,4%; Antibiotika-Inhalation nein: Hedges g -0,17 [95 % KI -0,44; 0,09]; p=0,203; I²=0%).

Für Vitalität liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorangegangene Bronchodilatator-Inhalation vor ($p=0,194$). In beiden Subgruppen lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen vor.

Für die Domänen Rollenfunktion und Körperbild liegt jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorangegangene Inhalation mit Kochsalzlösung vor ($p=0,185$ bzw. $p=0,131$). Für die Domäne Körperbild bestand in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied. Bezüglich Rollenfunktion zeigte sich in der Subgruppe mit vorangegangener Inhalation mit Kochsalzlösung ein geringer signifikanter Vorteil für LUM/IVA (Hedges g 0,27 [95 % KI 0,07; 0,47], in der Subgruppe ohne Inhalation nicht).

Es liegt jeweils ein Hinweis vor, dass der *Pseudomonas aeruginosa* - Status ein Effektmodifikator für die Domänen Soziale Einschränkung ($p=0,181$) und Essstörungen ($p=0,121$) ist. Jedoch wurde in keiner der beiden Subgruppen in diesen Domänen ein signifikanter Unterschied erreicht.

2.6.4.2 Fremdeinschätzung: Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuer

Anhand des von den Eltern bzw. Betreuern ausgefüllten CFQ-R zeigte sich ein ähnliches Bild wie anhand der Selbsteinschätzung der Lebensqualität. In den meisten Domänen des CFQ-R wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LUM/IVA und Placebo erreicht (Tabelle 23). Ausnahmen bilden die Domänen Therapiebelastung und Gewichtsprobleme: Für die Domäne Therapiebelastung ergab die Studie 103 einen statistisch signifikanten Vorteil für LUM/IVA gegenüber Placebo, der in der Meta-Analyse der beiden Studien bestehen blieb (gepooltes Hedges g 0,67 [95 % KI 0,16; 1,18]; $p=0,010$; $I^2=0\%$).

Für die Domäne Gewichtsprobleme wurde in der Studie 104 ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt (Hedges g 0,79 [95 % KI 0,01; 1,57]), der sich in der Meta-Analyse bei starker Heterogenität zwischen den beiden Studien nicht bestätigte (Hedges g 0,22 (95 % KI - 0,89; 1,32); $p=0,701$; $I^2=78,8\%$).

Tabelle 23: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen zu Woche 24

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ¹⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
körperliches Wohlbefinden						
Studie 103	14	0,53 (14,58)	17	-5,22 (12,35)	0,34 (-9,64; 10,31); $p=0,9454$	0,02 (-0,69; 0,74); $p=0,9447$
Studie 104	12	-2,16 (13,15)	17	-4,58 (21,21)	3,61 (-10,26; 17,48); $p=0,5973$	0,20 (-0,56; 0,95); $p=0,5982$
Meta-Analyse ³⁾						0,11 (-0,39; 0,60); $p=0,678$; $I^2=0\%$

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ¹⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Vitalität						
Studie 103	14	-0,95 (7,35)	17	-3,52 (9,16)	0,35 (-5,69; 6,40); p=0,9067	0,04 (-0,68; 0,76);p=0,9062
Studie 104	12	-3,89 (12,84)	17	3,13 (13,77)	-4,19 (-14,94, 6,56); p=0,4315	-0,29 (-1,05; 0,46); p=0,4312
Meta-Analyse ³⁾						-0,12 (-0,62; 0,38); p= 0,644; I ² =0%
Gefühlslage						
Studie 103	14	-1,19 (19,36)	18	1,11 (14,69)	-1,73 (-13,79; 10,33); p=0,7716	-0,10 (-0,81; 0,61); p=0,7722
Studie 104	12	-6,10 (14,90)	17	-0,78 (11,50)	-2,50 (-12,38; 7,39); p=0,6082	-0,19 (-0,94; 0,56); p=0,6098
Meta-Analyse ³⁾						-0,14 (-0,64; 0,35); p=0,571; I ² =0%
Schulaktivitäten						
Studie 103	14	-11,11(28,23)	18	-5,86 (21,08)	-8,48 (-24,41; 7,46); p= 0,2861	-0,38 (-1,09; 0,34); p=0,2904
Studie 104	12	-3,70 (17,28)	17	-5,23 (26,95)	3,52 (-13,01; 20,04); p=0,6657	0,16 (-0,59; 0,91); p=0,6671
Meta-Analyse ³⁾						-0,12 (-0,65; 0,41); p=0,656; I ² =12,1%
Körperbild						
Studie 103	14	-3,19 (32,15)	18	5,56 (23,56)	-9,45 (-28,70; 9,80); p=0,3231	-0,35 (-1,06; 0,37); p=0,3285
Studie 104	12	-0,01 (19,54)	17	-5,22 (16,24)	6,16 (-7,48; 19,79); p=0,3628	0,34 (-0,42; 1,09); p=0,3692
Meta-Analyse ³⁾						-0,01 (-0,69; 0,66); p=0,967; I ² =45,8%
Essstörungen						
Studie 103	14	9,51 (24,22)	17	0,98 (16,12)	3,35 (-6,31; 13,01); p=0,4807	0,25 (-0,47; 0,98); p=0,4780

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ¹⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Studie 104	12	0,00 (10,07)	17	3,92 (16,18)	-1,99 (-12,19; 8,21); p=0,6916	-0,15 (-0,90; 0,61); p=0,6927
Meta-Analyse ³⁾						0,06 (-0,44; 0,56); p=0,822; I ² =0%
Therapiebelastungen						
Studie 103	14	12,69 (18,40)	18	-2,16 (14,89)	10,65 (1,68; 19,63); p=0,0214	0,84 (0,10; 1,58); p=0,0278
Studie 104	12	6,48 (13,77)	17	-1,31 (18,36)	7,66 (-4,01; 19,32); p=0,1891	0,49 (-0,27; 1,25); p=0,2001
Meta-Analyse ³⁾						0,67 (0,16; 1,18); p=0,010; I ² =0%
Subjektive Gesundheitseinschätzung						
Studie 103	14	0.00 (23,45)	18	-4,32 (12,12)	-1,23 (-11,52; 9,05); p=0,8086	-0,09 (-0,80; 0,62); p=0,8070
Studie 104	12	2,78 (10,72)	17	2,61 (18,63)	2,33 (-9,24; 13,91); p= 0,6817	0,15 (-0,60; 0,90); p=0,6834
Meta-Analyse ³⁾						0,02 (-0,47; 0,52); p=0,924; I ² =0%
Respiratorische Symptome						
Studie 103	14	-0.62 (20,85)	17	-1,30 (14,90)	0,64 (-10,83; 12,12); p=0,9099	0,04 (-0,68; 0,76); p=0,9097
Studie 104	12	-0,46 (12,19)	17	0,46 (18,14)	5,39 (-5,64; 16,43); p=0,3241	0,37 (-0,39; 1,13); p=0,3229
Meta-Analyse ³⁾						0,20 (-0,30; 0,70); p=0,441; I ² =0%
Gewichtsprobleme						
Studie 103	14	-11,91 (33,61)	17	5,88 (37,70)	-11,57 (-35,83; 12,69); p=0,3385	-0,34 (-1,07; 0,38); p=0,3415
Studie 104	12	16,67 (26,60)	17	0,00 (31,18)	18,98 (1,11; 36,85); p=0,0382	0,79 (0,01; 1,57); p=0,0470

Studie	Deskriptive Statistik				Adjustierte Analyse ¹⁾ Effektschätzer (95 %-KI); p-Wert	
	LUM/IVA N ₁₀₃ =182/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		Placebo N ₁₀₃ =184/ N ₁₀₄ =187 ¹⁾		adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference)	Hedges g
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Meta-Analyse ³⁾						0,22 (-0,89; 1,32); p=0,701; I ² =78,8%
Gastrointestinale Probleme						
Studie 103	14	-1,59 (21,27)	17	3,26 (14,56)	-8,94 (-19,64; 1,76); p=0,0984	-0,60 (-1,34; 0,13); p=0,1052
Studie 104	12	-4,63 (12,03)	17	0,65 (19,01)	-5,43 (-16,97; 6,11); p=0,3424	-0,5 (-1,11; 0,41); p=0,3494
Meta-Analyse ³⁾						-0,48 (-0,98; 0,03); p=0,063; I ² =0%

¹⁾ FAS; hier Patienten der Altersklasse <14 Jahre berücksichtigt

²⁾ MMRM (Behandlung, Studienzeitpunkt, BehandlungxStudienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter, Geschlecht, Screening FEV₁% und Baseline CFQ-R adjustiert)

³⁾ Meta-Analyse mit random effects model

Abkürzung: LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zur CFQ-R-Fragebogenversion für Eltern und Betreuer zeigen keine anderen Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtstichprobenanalyse, mit der Einschränkung, dass aufgrund der geringen Stichprobengröße z.T. die Subgruppenanalysen nicht interpretierbar waren. So wurde ein Beleg für eine Effektmodifikation durch FEV₁% zu Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme identifiziert. Allerdings konnten auf meta-analytischer Ebene keine Effektschätzer modelliert werden. Des Weiteren wurde der *Pseudomonas aeruginosa*-Status als Effektmodifikator für die Domäne Schulaktivitäten identifiziert (p=0,037), jedoch zeigten die Subgruppen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

Zusätzlich bestehen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht, die Region, die vorangegangene Inhalation mit Kochsalzlösung, Bronchodilatoren und Kortikosteroide sowie *Pseudomonas aeruginosa*-Status in jeweils mindestens einer Domäne der Elternversion des CFQ-R. Signifikante Effekte konnten in keiner der Subgruppen gezeigt werden.

2.6.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wiesen fast alle Patienten der LUM/IVA- und der Placebo-Gruppe auf (Tabelle 24). Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, war unter LUM/IVA höher (4,5 %) als unter Placebo (1,6 %). Der Unterschied war bei moderater Heterogenität nicht statistisch signifikant (gepooltes RR 2,69 [95 % KI 0,77; 9,40]; p=0,121; I²=40,1%). Die Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) war unter LUM/IVA signifikant geringer als unter Placebo (RR 0,61 (95 % KI 0,46; 0,80); p<0,001; I²=0%).

Zu den häufigsten SUE zählten infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF. Todesfälle waren während der 24-wöchigen Behandlung nicht zu verzeichnen.

Tabelle 24: Ergebnisse der Nebenwirkungen in Studie 103 und 104 – Zusammenfassung der UE über 24 Wochen

Patienten mit mindestens einem...	Deskriptive Statistik Anzahl an Ereignissen (%)		Relatives Risiko (95 %-KI); p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	
<i>UE</i>			
Studie 103	174/182 (95,6)	174/184 (94,6)	
Studie 104	177/187 (94,7)	181/186 (97,3)	
<i>UE des Grades ≥ 3</i>			
Studie 103	19/182 (10,4)	25/184 (13,6)	
Studie 104	26/187 (13,9)	34/186 (18,3)	
Meta-analyse ¹⁾²⁾	45/369 (12,2)	59/370 (15,9)	0,76 (0,53; 1,09); $I^2=0\%$
<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</i>			
Studie 103	6/182 (3,3)	4/184 (2,2)	
Studie 104	11/187 (5,9)	2/186 (1,1)	
Meta-Analyse ¹⁾	17/379 (4,5)	6/370 (1,6)	2,69 (0,77; 9,40); $p=0,121$; $I^2=40,1\%$
<i>SUE</i>			
Studie 103	33/182 (18,1)	49/184 (26,6)	
Studie 104	31/187 (16,6)	57/186 (30,6)	
Meta-Analyse ¹⁾	64/369 (17,3)	106/370 (28,3)	0,61 (0,46; 0,80); $p<0,001$; $I^2=0\%$

Daten basieren auf den Safety-Set-Populationen.

¹⁾ Random effects model

²⁾ eigene Berechnung

Abkürzungen: SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse UE: unerwünschte Ereignisse

Studienübergreifend traten bei 4,6 % der Patienten in der LUM/IVA-Gruppe und bei 1,1 % in der Placebo-Gruppe UE auf, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurden. Bei 47,2 % Patienten unter LUM/IVA und 33,8 % unter Placebo traten UE auf, die möglicherweise mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen. SUE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, traten bei 3,8 % der Patienten in der LUM/IVA-Gruppe und bei 2,2 % in der Placebo-Gruppe auf.

Die am häufigsten berichteten UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) sind in Tabelle 25 für beide Studien klassifiziert nach Systemorganklasse dargestellt. Der pU hat für die Ergebnisse der UE mit einer Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm meta-analytisch zusammengefasst. Dazu zählen infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF, Husten,

vermehrter Auswurf, Atemnot, Hämoptysis, Kopfschmerzen und Übelkeit. Für infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko unter LUM/IVA im Vergleich zu Placebo (gepooltes RR 0,73 [95 % KI 0,61; 0,86]; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$ bzw. 0,70 [95 % KI 0,57; 0,86]; $p = 0,001$; $I^2 = 0\%$), wogegen ein erhöhtes Risiko (gepooltes RR 1,65 [95 % KI 1,05; 2,57]; $p = 0,029$; $I^2 = 0\%$) für Übelkeit unter LUM/IVA berichtet wurde. Für Atemnot, Hämoptysis und Kopfschmerzen zeigten sich auf meta-analytischer Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bezüglich der anderen aufgeführten UE wurden ähnliche Ereignisraten nach 24 Wochen unter LUM/IVA und Placebo berichtet. Eine Ausnahme bildet das Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege. Unter LUM/IVA traten etwa doppelt so viele Ereignisse auf wie unter Placebo (gepooltes RR 1,85 [95 % KI 1,10; 3,13]; $I^2 = 0\%$).

Tabelle 25: UE über 24 Wochen mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm (Safety-Set-Populationen der Studie 103 und 104

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Deskriptive Statistik: Anzahl an Ereignissen (%)		Meta-Analyse ¹⁾ Relatives Risiko (95 %-KI) p-Wert
	LUM/IVA	Placebo	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF			
Studie 103	67/182 (36,8)	87/184 (47,3)	0,73 (0,61; 0,86); $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$
Studie 104	65/187 (34,8)	95/186 (51,1)	
Nasopharyngitis			
Studie 103	26/182 (14,3)	20/184 (10,9)	
Studie 104	22/187 (11,8)	20/186 (10,8)	
Infektionen der oberen Atemwege			
Studie 103	17/182 (9,3)	10/184 (5,4)	1,85 (1,10; 3,13); $I^2 = 0\%$ ²⁾
Studie 104	20/187 (10,7)	10/186 (5,4)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			
Husten			
Studie 103	48/182 (26,4)	66/184 (35,9)	0,70 (0,57; 0,86); $p = 0,001$; $I^2 = 0\%$
Studie 104	56/187 (29,9)	82/186 (44,1)	
Hämoptysis			
Studie 103	30/182 (16,5)	24/184 (13,0)	1,00 (0,61; 1,63); $p = 0,990$; $I^2 = 43,7\%$
Studie 104	20/187 (10,7)	26/186 (14,0)	
Vermehrter Auswurf			
Studie 103	25/182 (13,7)	23/184 (12,5)	0,80 (0,45; 1,42); $p = 0,447$; $I^2 = 65,3\%$
Studie 104	29/187 (15,5)	47/186 (25,3)	
Atemnot			
Studie 103	17/182 (9,3)	14/184 (7,6)	1,64 (0,99; 2,70); $p = 0,054$; $I^2 = 21,9\%$
Studie 104	31/187 (16,6)	15/186 (8,1)	
Schmerzen im Mund-und Rachenraum			
Studie 103	11/182 (6,0)	10/184 (5,4)	

Studie 104	13/187 (7,0)	20/186 (10,8)	
Nasale Verstopfung			
Studie 103	11/182 (6,0)	25/184 (13,6)	
Studie 104	13/187 (7,0)	19/186 (10,2)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe			
Studie 103	24/182 (13,2)	13/184 (7,1)	
Studie 104	21/187 (11,2)	18/186 (9,7)	
Bauchschmerzen			
Studie 103	23/182 (12,6)	12/184 (6,5)	
Studie 104	10/187 (5,3)	20/186 (10,8)	
Übelkeit			
Studie 103	14/182 (7,7)	11/184 (6,0)	1,65 (1,05; 2,57); p=0,029; I ² =0%
Studie 104	32/187 (17,1)	17/186 (9,1)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue			
Studie 103	17/182 (9,3)	19/184 (10,3)	
Studie 104	17/187 (9,1)	10 (5,4)	
Pyrexie			
Studie 103	17/182 (9,3)	12/184 (6,5)	
Studie 104	16/187(8,6)	22 (11,8)	
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen			
Studie 103	29/182 (15,9)	25/184 (13,6)	1,00 (0,72; 1,40);p=0,998; I ² =0%
Studie 104	29/187 (15,5)	33/186 (17,7)	

Daten basieren auf den Safety-Set-Populationen.

¹⁾ Random effects model

²⁾ eigene Berechnung

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Die UE von besonderem Interesse beziehen sich auf die Leber sowie auf das Atmungssystem (Tabelle 26). Über beide Studien hinweg war der Anteil an Patienten mit erhöhten Transaminase-Spiegeln unter LUM/IVA und Placebo ähnlich hoch. Auffällig ist in Studie 104 der signifikant höhere Anteil an Patienten mit respiratorischen Symptomen (Atemnot) unter LUM/IVA im Vergleich zu Placebo (siehe UE mit einer Inzidenz ≥ 10 %).

Tabelle 26: Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term) von besonderem Interesse in den Studien 103 und 104 (Safety Set)

UE von besonderem Interesse, Preferred Term	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA N=182	Placebo N=184	LUM/IVA N=187	Placebo N=186
Patienten mit einem UE von besonderem Interesse	51 (28,0)	39 (21,2)	58 (31,0)	38 (20,4)
Erhöhte Transaminasen, n (%)	10 (5,5)	12 (6,5)	10 (5,3)	5 (2,7)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lumacaftor/lvacaftor

UE von besonderem Interesse, Preferred Term	Studie 103		Studie 104	
	LUM/IVA N=182	Placebo N=184	LUM/IVA N=187	Placebo N=186
Erhöhte Alanin-Aminotransferase, n (%)	4 (2,2)	5 (2,7)	4 (2,1)	4 (2,2)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, n (%)	4 (2,2)	3 (1,6)	5 (2,7)	5 (2,7)
Erhöhte Leberenzyme, n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Abnormaler Leberfunktionstest, n (%)	1 (0,5)	6 (3,3)	2 (1,1)	0 (0,0)
Erhöhte Transaminasen, n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Respiratorische Symptome	32 (17,6)	22 (12,0)	49 (26,2)	29 (15,6)
Chest discomfort	3 (1,6)	1 (0,5)	4 (2,1)	4 (2,2)
Atemnot, n (%)	17 (9,3)	14 (7,6)	31 (16,6)	15 (8,1)
Abnormale Atmung, n (%)	14 (7,7)	9 (4,9)	18 (9,6)	13 (7,0)
Reaktive Atemwegserkrankungen, n (%)	15 (8,2)	10 (5,4)	9 (4,8)	10 (5,4)
Asthma, n (%)	6 (3,3)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,1)
Bronchiale Hyperreaktivität, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Bronchospasmen, n (%)	5 (2,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wheezing, n (%)	5 (2,7)	6 (3,3)	6 (3,2)	9 (4,8)

Subgruppenanalysen

Für das UE Husten wurde jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch Baseline- $FEV_1\%$ ($p=0,025$) und Geschlecht ($p=0,034$) identifiziert. In der Subgruppe $FEV_1\% \geq 40\%$ war das Risiko für Husten unter LUM/IVA signifikant geringer als unter Placebo (RR 0,66 [95 % KI 0,53; 0,82]; $p<0,001$; $I^2=0\%$), während in der Subgruppe $FEV_1\% < 40\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen gemessen wurde. In der Subgruppe der weiblichen Patienten besteht ein signifikanter Vorteil von LUM/IVA gegenüber Placebo hinsichtlich des Risikos für Husten (RR 0,58 [95 % KI 0,44; 0,76]; $p<0,001$, $I^2=0\%$), jedoch nicht in der Subgruppe der männlichen Patienten.

Zusätzlich bestehen Hinweise auf folgende Effektmodifikationen:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter liegt für den Endpunkt infektiöse pulmonale Exazerbation vor ($p=0,065$), wobei der signifikante Vorteil von LUM/IVA in beiden Subgruppen besteht, aber bei den < 18 Jährigen ein stärkerer Effekt gezeigt wurde.

Hinweise auf Effektmodifikation durch Baseline- $FEV_1\%$ bestehen für Hämoptysis ($p=0,160$) sowie für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ($p=0,160$). Für den Endpunkt Hämoptysis liegt kein statistisch signifikanter Unterschied in einer der beiden Subgruppen vor. Bezüglich Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich ein signifikanter Nachteil von LUM/IVA in Subgruppe $FEV_1\% \geq 40\%$, während die Subgruppe $FEV_1\% < 40\%$ aufgrund geringer Ereignisse nicht modellierbar ist.

Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht wurden für Husten und Hämoptysis identifiziert. In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil be-

zöglich Husten, nicht aber in der Subgruppe der männlichen Patienten. Für den Endpunkt Hämoptysis lag in keiner Subgruppe statistisch signifikant Unterschied vor.

Hinweise auf Effektmodifikation durch das Merkmal Region liegen für SUE, infektiöse pulmonale Exazerbation und Atemnot vor. Während für Nordamerika ein signifikanter Vorteil von LUM/IVA bezüglich dieser Sicherheitsendpunkte dargelegt wurde, waren die Ergebnisse für die Subgruppen Europa und Australien nicht signifikant.

Es bestehen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Merkmal vorangegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung für die Endpunkte SUE ($p=0,070$) und infektiöse pulmonale Exazerbation ($p=0,062$). Die Subgruppenanalysen zeigten für beide Endpunkte einen signifikanten Vorteil von LUM/IVA in der Subgruppe mit vorangegangener Inhalation und kein statistisch signifikantes Ergebnis in Subgruppe ohne Inhalation.

Interaktionstests zeigen für den Endpunkt Kopfschmerzen Hinweise auf Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale vorangegangene Inhalation mit Kortikosteroiden ($p=0,161$) und mit Bronchodilatoren ($p=0,180$). Für beide Subgruppenanalysen zeigte sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal *P. aeruginosa*-Status ($p=0,158$) wurde für das UE infektiöse pulmonale Exazerbation identifiziert, wobei der signifikante Vorteil von LUM/IVA in beiden Subgruppen bestehen blieb.

Ergänzende Sicherheitsdaten aus der Verlängerungsstudie Studie 105

Die dargestellten Daten der Interimsanalyse (Datenschnitt 12. Dezember 2014) beziehen sich auf die zugelassene LUM/IVA-Dosierung. Die Auswertungen im Safety Set umfassen alle Patienten aus Studie 103 und 104 mit mindestens einer Dosis LUM/IVA, unabhängig davon, ob sie in die Therapiekohorte der Studie 105 aufgenommen wurden oder nicht. Die Dauer der LUM/IVA-Behandlung ist in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Zusammenfassung der LUM/IVA-Behandlungsdauer (Safety Set der Studie 105)

	LUM/IVA N=368	Placebo + LUM/IVA ¹⁾ N=176
<i>Behandlungsdauer (Tage)</i>		
MW (SD)	420,7 (117,7)	281,5 (70,10)
Median (Min; Max)	446,0 (1; 585)	288,5 (13; 388)
<i>Behandlungsdauer, n (%)</i>		
≥ 1 Dosis	368 (100)	176 (100)
≥ 8 Wochen	357 (97,0)	171 (97,2)
≥ 16 Wochen	352 (95,7)	167 (94,9)
≥ 24 Wochen	341 (92,7)	162 (92,0)
≥ 32 Wochen	329 (89,4)	160 (90,9)

≥ 40 Wochen	322 (87,5)	102 (58,0)
≥ 48 Wochen	317 (86,1)	28 (15,9)
≥ 56 Wochen	314 (85,3)	0
≥ 64 Wochen	182 (49,5)	0
≥ 72 Wochen	50 (13,6)	0
≥ 80 Wochen	2 (0,5)	0

Die Safety Set Population der Studie 105 umfasst alle Patienten aus Studie 103 und 104 mit mindestens einer Dosis LUM/IVA. Daten der Patienten, die nicht in die Behandlungskohorte 105 aufgenommen wurden, sind ebenfalls eingeschlossen.

¹⁾Patienten erhielten in Studie 103 bzw. 104 für 24 Wochen Placebo und nachfolgend in Studie 105 LUM 400 mg q12h plus IVA 250 mg/q12h

Tabelle 28 gibt eine Zusammenfassung der berichteten UE gliedert nach folgenden Intervallen der aktiven Behandlung: 0 - 24 Wochen, 24 - 48 Wochen, 0-48 Wochen und >48 Wochen. Während innerhalb der ersten 24 Wochen 96 % der mit LUM/IVA behandelten Patienten mindestens ein UE aufwiesen, war dies während der zweiten 24 Wochen nur bei 82 % der Patienten der Fall. Bezüglich SUE wurden ähnliche Inzidenzen für die ersten 24 Wochen Behandlung (19 %) und das zweite Intervall von 24 - 48 Wochen (17 %) berichtet.

Tabelle 28: Zusammenfassung UE gegliedert nach Behandlungsintervall (Safety Set der Studie 105)

Patienten mit mindestens einem...	0 - 48 Wochen LUM/IVA-Therapie			> 48 Wochen LUM/IVA-Therapie N=347
	0 - 24 Wochen N=544	24 - 48 Wochen N=508	0 - 48 Wochen N=544	
UE	520 (95,6)	416 (81,9)	532 (97,8)	209 (60,2)
UE des Grades ≥ 3	66 (12,1)	40 (7,9)	100 (18,4)	24 (6,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	27 (5,0)	7 (1,4)	34 (6,3)	1 (0,3)
SUE	103 (18,9)	84 (16,5)	159 (29,2)	42 (12,1)
SUE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	22 (4,0)	6 (1,2)	27 (5,0)	0
UE mit Todesfolge	0	0	0	1 (0,3)

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der aktiven Behandlungsperiode (=vom Start der LUM/IVA-Therapie bis 28 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zum Datenschnitt am 12. Dezember 2014

Abkürzungen: SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse UE: unerwünschte Ereignisse

In der Behandlungsphase > 48 Wochen (maximale Behandlungsdauer siehe Tabelle 27) traten bei 61 % der Patienten mindestens ein UE auf. Die Anzahl der Patienten mit einem SUE betrug 12 %. Bei einem Patienten der LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h-Gruppe trat nach einem Jahr nach Beginn der Studienmedikation ein SUE mit Todesfolge auf. Bei diesem SUE handelte es sich um eine infektiöse pulmonale Exazerbation der CF, die durch die Prüfarzte als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet wurde.

Unter der nicht zulassungskonformen Dosierung von LUM 600mg qd /IVA 250mg trat in der Verlängerungsphase ebenfalls ein Todesfall auf. Das Ereignis war die Folge einer pulmonalen Exazerbation circa 9 Monate nach der ersten LUM/IVA-Dosis und wurde ebenfalls als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet.

Die am häufigsten berichteten UE ($\geq 10\%$) sind klassifiziert nach Systemorganklasse für die jeweiligen Behandlungsintervalle in Tabelle 29 dargestellt. Wie bereits für die placebo-kontrollierten Studienphasen dargestellt, sind die häufigsten UE die infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF, Husten, vermehrter Auswurf, Atemnot, Hämoptysis, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Ereignisraten der aufgeführten Preferred Terms sind innerhalb der zweiten 24 Behandlungswochen niedriger als innerhalb der ersten 24 Wochen.

Tabelle 29: UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ gegliedert nach Behandlungsintervall (Safety Set der Studie 105)

Preferred Term	0 - 48 Wochen LUM/IVA-Therapie			> 48 Wochen LUM/IVA-Therapie N=347
	0 - 24 Wochen N=544	24 - 48 Wochen N=508	0 - 48 Wochen N=544	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	187 (34,4)	160 (31,5)	255 (46,9)	66 (19,0)
Nasopharyngitis	57 (10,5)	38 (7,5)	81 (14,9)	12 (3,5)
Infektionen der oberen Atemwege	49 (9,0)	27 (5,3)	70 (12,9)	12 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				
Husten	150 (27,6)	107 (21,1)	211 (38,8)	42 (12,1)
Atemnot	72 (13,2)	29 (5,7)	89 (16,4)	8 (2,3)
Vermehrter Auswurf	75 (13,8)	50 (9,8)	116 (21,3)	10 (2,9)
Hämoptysis	73 (13,4)	44 (8,7)	104 (19,1)	13 (3,7)
Abnormale Atmung	54 (9,9)	26 (5,1)	74 (13,6)	5 (1,4)
Schmerzen im Mund- und Rachenraum	36 (6,6)	26 (5,1)	57 (10,5)	7 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe	61 (11,2)	23 (4,5)	77 (14,2)	6 (1,7)
Übelkeit	63 (11,6)	14 (2,8)	72 (13,2)	5 (1,4)
Bauchschmerzen	45 (8,3)	18 (3,5)	55 (10,1)	6 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Pyrexie	48 (8,8)	22 (4,3)	65 (11,9)	11 (3,2)

Preferred Term	0 - 48 Wochen LUM/IVA-Therapie			> 48 Wochen LUM/IVA- Therapie N=347
	0 - 24 Wochen N=544	24 - 48 Wochen N=508	0-48 Wochen N=544	
Fatigue	46 (8,5)	14 (2,8)	57 (10,5)	9 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	75 (13,8)	23 (4,5)	88 (16,2)	10 (2,9)

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der aktiven Behandlungsperiode (=vom Start der LUM/IVA-Therapie bis 28 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zum Datenschnitt am 12. Dezember 2014; N ist die Anzahl der Patienten, die in das jeweilige Intervall erreichten.

Der Anteil an Patienten mit einem UE von besonderem Interesse war mit 15 % während der zweiten 24 Wochen geringer als während der ersten 24 Wochen (33 %) und verringerte sich im Intervall < 48 Wochen weiter auf 8 %. Diese Abnahme gilt für alle betrachteten UE von besonderem Interesse (erhöhte Transaminasen, respiratorische Symptome, reaktive Atemwegserkrankungen, Menstruationsstörungen; siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, gegliedert nach Behandlungsintervall (Safety Set der Studie 105)

UE von besonderem Interesse	0 - 48 Wochen LUM/IVA-Therapie			> 48 Wochen LUM/IVA- Therapie N=347
	0 – 24 W N=544	24-48 W N=508	0-48W N=544	
Patienten mit einem UE von besonderem Interesse	181 (33.3)	78 (15.4)	222 (40.8)	27 (7.8)
Erhöhte Transaminasen, n (%)	30 (5.5)	10 (2.0)	40 (7.4)	3 (0.9)
Respiratorische Symptome, n (%)	121 (22.2)	49 (9.6)	147 (27.0)	14 (4.0)
Reaktive Atemwegserkrankungen, n (%)	38 (7.0)	21 (4.1)	56 (10.3)	11 (3.2)
Menstruationsstörungen, n (%)	30 (5.5)	6 (1.2)	32 (5.9)	2 (0.6)

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der aktiven Behandlungsperiode (=vom Start der LUM/IVA-Therapie bis 28 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zum Datenschnitt am 12. Dezember 2014

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von LUM/IVA

LUM/IVA ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Studienpopulationen der Studien 103 und 104 entsprechen der Zulassungspopulation. Ergebnisse dieser Studien wurden für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Darüber hinaus liegen Ergebnisse von Interimsanalysen der Studie 105, einer Verlängerungsstudie der Studien 103 und 104 (Teil A) sowie einer Phase-II-Studie mit CF-Patienten homozygoter oder heterozygoter F508del-CFTR-Mutation (Teil B) vor. Teil B der Studie 105 entspricht hinsichtlich Mutationsstatus nicht der Zulassungspopulation, so dass nur Ergebnisse des Teils A für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

3.2 Design und Methodik der Studien

3.2.1 Studien 103 und 104

Bei den Studien 103 und 104 handelt es sich um zwei identische dreiarmlige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien im Parallelgruppendesign zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von LUM/IVA im Vergleich zu Placebo bei CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation des CFTR-Gens sind. Die eingesetzten Dosierungen LUM 400 mg q12h/ IVA 250 mg q12h und LUM 600 mg qd/ IVA 250 mg q12d wurden bei CF-Patienten ≥ 12 Jahren untersucht. Die Therapiedauer betrug 24 Wochen und wurde von einer vierwöchigen Nachbeobachtungsperiode gefolgt.

Ursprünglich war als primärer Endpunkt die relative Veränderung im FEV₁% definiert worden. Als Reaktion auf eine Forderung der EMA wurde jedoch mit der zweiten Protokolländerung im Februar 2014 die absolute Veränderung der Lungenfunktion als primärer Endpunkt festgelegt. Dabei wurde der primäre Endpunkt als die durchschnittliche absolute Veränderung im FEV₁% zu Woche 16 und 24 definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die relative Veränderung im FEV₁%, die absolute Veränderung im BMI und im BMI-z-Score, pulmonale Exazerbation, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation, i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation, die absolute Veränderung in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R, die absolute Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R und die absolute Veränderung im EQ-5D-3L bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden nur Daten der zulassungskonformen Dosierung (LUM 400 mg q12h/ IVA 250 mg q12h) im Vergleich zu Placebo berücksichtigt.

Die für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten bezogen sich auf die Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (FAS). Die Studienpopulation umfasste 366 Patienten in Studie 103 und 374 Patienten in Studie 104. Die Patienten waren im Durchschnitt etwa 25 Jahre alt. Die Lungenfunktionswerte gemessen als FEV₁% lagen zu Studienbeginn im Mittel bei 60 %, wobei etwa zwei Drittel der Patienten im Bereich zwischen ≥ 40 % - < 70 % lagen, ein Viertel der Patienten FEV₁%-Werte ≥ 70 % und ein geringer Anteil (6 % in Studie 103

und 9 % in Studie 104) FEV₁%-Werte unter 40 % aufwies. Insgesamt waren die Patientencharakteristika zwischen den Interventionsgruppen in beiden Studien ausgeglichen. Auffälligkeiten zwischen den Therapiearmen bestanden in Studie 104 hinsichtlich des Anteils der Patienten mit vorangegangener Antibiotika-Inhalation (LUM/IVA 60 % vs. Placebo 73 %). In Studie 103 waren es 62 % im LUM/IVA-Arm und 66 % im Placebo-Arm. Dieser höhere Patientenanteil unter inhalativer Antibiotika-Therapie könnte ein Hinweis auf einen höheren Schweregrad im Placebo-Arm der Studie 104 sein, der allerdings durch die anderen berichteten Baseline-Faktoren nicht gestützt wird. Auf der anderen Seite zeigte sich in Studie 103 ein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des *Pseudomonas aeruginosa* – Status. Hier wiesen 83 % der Patienten im LUM/IVA-Arm und nur 73 % im Placebo-Arm eine *Pseudomonas aeruginosa*- Infektion auf. In Studie 104 war der Anteil *P. aeruginosa* –positiver Patienten ausgeglichen (72 % vs. 76 %).

Trotz der beschriebenen Ungleichgewichte zwischen den Gruppen wird von einem niedrigen Verzerrungspotential der beiden Studien auf Studienebene und Endpunktebene ausgegangen. Dies begründet sich in dem doppelblinden randomisierten Design und den niedrigen Dropout-Raten (unter 4 % in allen Armen). Der Anteil an fehlende Daten zu Woche 24 lag für FEV₁%, EQ-5D-VAS, BMI und CFQ-R jeweils unter 10%. Der pU hat keine Imputationen für fehlende Werte vorgenommen, sondern die Analysen mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (MMRM) durchgeführt, d. h., dass die Messwerte aller Studienvisiten berücksichtigt wurden und nicht nur die der letzten Visite. Dem Modell liegt die Annahme zugrunde, dass fehlende Werte zufällig auftreten. Die Robustheit des Analysemodells wurde im Studienbericht für den primären Endpunkt und für die zentralen sekundären Endpunkte anhand von Sensitivitätsanalysen überprüft, so dass das Modell als plausibel gewertet werden kann.

Die Ergebnisse der Studien 103 und 104 wurden vom pU in Meta-Analysen zusammengefasst. Da die Studien anhand gleicher Protokolle durchgeführt wurden, sind die Einschlusskriterien, die Interventionen (Art und Dauer), Begleitmedikationen und die Endpunkte (Operationalisierung und Messzeitpunkt) beider Studien identisch. Bis auf das Merkmal Region weisen die Studien eine gute Vergleichbarkeit in den Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen auf. Der Anteil der Patienten aus Europa war in Studie 104 mit 29 % geringer als in Studie 103 (40 %). In Analogie zur klinischen Vergleichbarkeit ist auch die statistische Heterogenität für die meisten Endpunkte gering. Ausnahmen werden unter den entsprechenden Endpunkten adressiert.

Subgruppenanalysen mit neun Merkmalen wurden auf meta-analytischer Ebene für alle Endpunkte durchgeführt. Dabei waren mit Ausnahme der Subgruppenanalyse zu Baseline-FEV₁% die Subgruppen a priori definiert. Für Baseline-FEV₁% hat der pU abweichend vom statistischen Analyseplan, laut dem die Subgruppen FEV₁% < 70 % und FEV₁% ≥ 70 % für die relevanten Endpunkte untersucht werden sollten, den Schwellenwert auf 40 % gesetzt und im Dossier auf die FEV₁%-Subgruppenanalyse mit dem Schwellenwert 70 % verzichtet. Die Rationale dafür wurde nicht dargelegt. Es ist zum einen aufgrund der Einschlusskriterien der Studien nicht nachvollziehbar, da Patienten mit Screening-FEV₁%-Werten unterhalb von 40 % ausgeschlossen wurden. Daraus ergab sich in den beiden Studien jeweils eine sehr kleine Patientengruppe, die zu Baseline FEV₁%-Werte < 40 aufwies, so dass die Subgruppe häufig keine interpretierbaren Ergebnisse lieferte. Auf der anderen Seite fehlen aufgrund der Nicht-Darstellung der ursprünglich geplanten Subgruppenanalyse Informationen zur Beurteilung des

LUM/IVA-Effektes bei Patienten mit eher geringeren Lungenfunktionsbeeinträchtigungen ($FEV_1\% \geq 70\%$) im Vergleich zu eher mäßigen bis mittelschweren Lungenfunktionsstörungen ($FEV_1\% < 70\%$).

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu untermauern, legte der pU retrospektive demographische und krankheitsspezifische Daten von 63 CF-Patienten aus vier deutschen Behandlungszentren vor. Der pU konnte ähnliche Altersstrukturen, BMI- und $FEV_1\%$ -Werte und Begleitmedikationen etc. in den Populationen der Studien 103 bzw. 104 und der retrospektiven Kohorte zeigen. Es bleibt jedoch unklar, auf welcher Grundlage die retrospektiven Daten gewonnen wurden, wie die Zentren ausgewählt und die Selektion der Patienten in Studie erfolgte, so dass anhand der retrospektiven Daten die externe Validität der Studienergebnisse zu LUM/IVA nicht abschließend beurteilt werden kann.

3.2.2 Studie 105

Die Studie 105 - Teil A wurde ergänzend für die Sicherheitsbewertung herangezogen. Primäres Ziel der Studie war es, Langzeitdaten zur Sicherheit von LUM/IVA zu gewinnen. Nach Abschluss der Studie 103 bzw. 104 hatten die Patienten die Möglichkeit, in die doppelblinde Therapiekohorte der Studie 105, in der die zwei ursprünglichen Dosierungen über eine weitere, 96-wöchige Behandlungsperiode eingesetzt wurden, zu wechseln oder in die Beobachtungskohorte der Studie 105 aufgenommen zu werden. Patienten aus dem Placebo-Arm wurden für die Therapiekohorte randomisiert einer der beiden Dosierungen zugeordnet. Bei Patienten aus den LUM/IVA-Armen wurde die ursprüngliche Dosierung beibehalten. Die Studie 105 ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse vor. Der Datenschnitt (12.12.2014) bezieht sich auf mindestens 24 Wochen Behandlung in Studie 105. Für die Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse der zulassungskonformen Dosierung berücksichtigt. Die dargestellten Sicherheitsdaten der Studie 105 beziehen sich auf alle Patienten, die mindestens eine LUM/IVA-Dosis erhalten haben. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns sind die Ergebnisse mit einem hohen Verzerrungsrisiko verbunden.

3.3 Wirksamkeit

Todesfälle traten innerhalb der 24-wöchigen kontrollierten Phase in keiner der beiden Studien auf. Die Wirksamkeitsbewertung bezieht sich daher nur auf Morbiditätsendpunkte.

Pulmonale Exazerbation

Unter LUM/IVA reduzierte sich das Risiko für das Auftreten pulmonaler Exazerbationen (HR 0,60 [95 % KI 0,47; 0,77]) sowie für Hospitalisierung (HR 0,38 [95 % KI 0,26; 0,56]) und i.v. Antibiotika-Therapie (HR 0,41 [95 % KI 0,28; 0,61]) aufgrund pulmonaler Exazerbationen im Vergleich zu Placebo signifikant. Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Unterschied (z. B. Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation: 10 % unter LUM/IVA vs. 24 % unter Placebo; i. v. Antibiotika-Therapie aufgrund pulmonaler Exazerbation: 15 % unter LUM/IVA vs. 31 % unter Placebo).

Subgruppenanalysen weisen auf eine Effektmodifikation durch Alter hin. Dabei zeigte sich für die Subgruppe der < 18 Jährigen ein etwas stärkerer Therapieeffekt in Bezug auf das Auftreten pulmonaler Exazerbationen als in der Subgruppe ≥ 18 Jahre.

Veränderung im BMI

Hinsichtlich der absoluten Veränderung im BMI bestand zwischen Studie 103 und Studie 104 statistische Heterogenität ($I^2=67\%$). Während der Unterschied zwischen den Gruppen in Studie 103 nicht statistisch signifikant war, wurde in Studie 104 ein statistisch signifikanter Vorteil für LUM/IVA erreicht, der in der Meta-Analyse bestehen blieb.

Die unterschiedliche regionale Verteilung zwischen den Studien kann als eine Ursache der Heterogenität angenommen werden. Die Region wurde als Effektmodifikator identifiziert und in der anschließenden Subgruppenanalyse nach Region war die statistische Heterogenität deutlich reduziert. In der gepoolten Analyse zur absoluten Veränderung im BMI zeigte sich nur für die Region Nordamerika ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten LUM/IVA zwischen den Gruppen (adjustierte MW-Differenz $0,41 \text{ kg/m}^2$ [95 % KI $0,22; 0,60$]; $p<0,001$; $I^2=14,1\%$). In den Subgruppen Europa und Australien wurde kein statistischer signifikanter Unterschied gemessen.

In Analogie der BMI-Rohwerte waren bei den unter 20-jährigen Patienten die Ergebnisse zur Veränderung im BMI-z-Score zwischen den Studien heterogen. Ein signifikanter Effekt zugunsten LUM/IVA konnte nur in Studie 104 beobachtet werden.

Veränderung im EQ-5D-VAS

Anhand der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D-VAS konnte in der Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil von LUM/IVA ermittelt werden. Allerdings blieb der Effekt gemessen als Hedges g unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Veränderung im FEV₁%- Primärer Endpunkt

Wie im Kapitel 2.5.3 dargelegt, ist für den primären Endpunkt (durchschnittliche absolute Veränderung im FEV₁% zu Woche 16 und 24) und die anderen mit FEV₁% assoziierten Endpunkte (einschließlich der Responder-Analysen) die Patientenrelevanz unklar, da die Validität des FEV₁% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Mortalität oder Morbidität nicht belegt ist. Daher werden die Ergebnisse nur ergänzend aufgeführt. Der pU verwendete für FEV₁ eine MID von 100-140 ml, die als Schätzwert für COPD abgeleitet wurde. Daten, die die Analogie von CF und COPD unterstützen, liegen nicht vor. Die gewählten Schwellenwerte der Responderanalysen (Verbesserung im FEV₁% um 3 %, 5 % und 10 %) liegen mit 105 ml, 175 ml und 350 ml im Bereich bzw. oberhalb dieser MID.

Sowohl für die MMRM-Analysen als auch die Responderanalysen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für LUM/IVA gegenüber Placebo. Zu beachten ist, dass der Effekt gering ausgeprägt ist. Anhand der gepoolten MMRM-Analysen betrug nach der 24-wöchigen Behandlung der Gruppenunterschied in der absoluten Veränderung im FEV₁% 2,54 % (95 % KI 1,45; 3,63). Damit ist der Effekt in beiden Studien geringer ausgefallen als zu Beginn der Studienplanung erwartet. Auch die Responder-Analysen zum FEV₁% spiegeln den geringen Vorteil von

LUM/IVA wider. Zwar war der Unterschied zu Placebo signifikant, dennoch erreichten weniger als 30 % der Patienten unter LUM/IVA eine Verbesserung um mindestens 5 % im FEV₁%.

Hier ist interessant zu diskutieren, wie die geringen Veränderungen im FEV₁% im Zusammenhang mit der deutlichen Reduktion des Risikos für pulmonale Exazerbationen und die damit assoziierten Hospitalisierungen und i.v. Antibiotika-Therapien stehen. Unter der Annahme, dass in dieser Population zwischen FEV₁% und dem Auftreten pulmonaler Exazerbationen ein kausaler Zusammenhang besteht, müssten bereits geringe Veränderungen im FEV₁% als relevante Veränderungen beurteilt werden. Auf der anderen Seite können die Ergebnisse auch als Hinweis gewertet werden, dass kein Zusammenhang zwischen den beiden Endpunkten in dieser Population besteht. Anhand der vorliegenden Daten kann diese Frage jedoch nicht beantwortet werden. Korrelationsanalysen zwischen der Verbesserung im FEV₁% und den pulmonalen Exazerbationen könnten Hinweise dazu liefern. Dabei sollten die konkreten Baseline-FEV₁%-Werte bei der Adjustierung berücksichtigt werden, denn innerhalb der Patientenpopulationen der beiden Studien bestand mit einer Spannweite im Baseline-FEV₁% von 31-100 % eine starke Variation in der Lungenfunktion.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei geringem Verzerrungspotential zeigte sich konsistent über beide Phase III-Studien ein signifikanter Vorteil von LUM/IVA gegenüber Placebo in den Endpunkten pulmonale Exazerbation sowie Hospitalisierung und i.v. Antibiotika-Therapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen. Das Risiko für Hospitalisierung und i.v. Antibiotika-Therapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen war um mehr als den Faktor zwei gegenüber Placebo verringert, obwohl für den primären Endpunkt der absoluten Veränderung im FEV₁% nur ein geringer Effekt bestand.

Hinsichtlich der Veränderung im BMI zeigte sich auf metaanalytische Ebene ein signifikanter Effekt zugunsten LUM/IVA. Allerdings ist eine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien zu berücksichtigen. Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region besteht und der signifikante Gruppenunterschied sich auf die Region Nordamerika beschränkt.

An den Ergebnissen fällt auf, dass in allen Wirksamkeitsendpunkten in Studie 103 weniger signifikante Ergebnisse erreicht wurden als in Studie 104 bzw. auch bei bestehender Signifikanz die Effekte numerisch unterhalb der der Studie 104 lagen. Ob auch hier die Ursache in der regionalen Heterogenität der Studien liegt, oder andere Faktoren (z. B. die Ungleichgewichte innerhalb der Studien hinsichtlich *P. aeruginosa*-Status oder vorangegangene Inhalation mit Antibiotika) eine Rolle spielen oder die Ergebnisunterschiede zufällig auftraten, kann nicht abschließend beurteilt werden. Außer für BMI wurde bei keinem weiteren Wirksamkeitsendpunkt die Region mit einem Beleg als Effektmodifikator identifiziert. Allerdings bestehen für zwei weitere Endpunkte (Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse und EQ-5D-VAS) Hinweise auf Effektmodifikation durch die Region, nach dem der signifikante Vorteil nur für Nordamerika besteht. In den Subgruppenanalysen nach *P. aeruginosa*-Status zeigte sich nur bei einem der bewerteten Wirksamkeitsendpunkte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, wobei es sich um eine gleichgerichtete Effektmodifikation handelte.

3.4 Lebensqualität

Veränderungen in der Lebensqualität wurden anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) – Fragebogens in den Studien untersucht, wobei Daten der Selbsteinschätzung sowie der Fremdeinschätzung gewonnen wurden. Außer für die Domäne Atmungssystem stehen keine Informationen zur klinischen Relevanzschwelle der einzelnen Domänen zur Verfügung. Daher hat der pU zusätzlich Hedges g – Werte ermittelt.

CFQ-R-Selbsteinschätzung

In der Meta-Analyse der Studienergebnisse zur Selbsteinschätzung wurden in fast allen der 12 Domänen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt, wobei zum Teil moderate bzw. beträchtliche Heterogenität zwischen den zwei Studien bestand. Nur für die Domäne Rollenfunktion wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA erreicht, der jedoch gemessen am Hedges g nicht oberhalb der Irrelevanzschwelle lag. In der Subgruppenanalyse zum *P. aeruginosa*-Status (Beleg für Effektmodifikation) zeigte sich bei den *P. aeruginosa*-positiven Patienten kein signifikanter Unterschied, jedoch war mit einem Hedges g von 0,47 (95 % KI 0,14; 0,81) in der Subgruppe der *P. aeruginosa*-negativen Patienten der Effekt stärker ausgeprägt als in der Gesamtpopulation.

Interaktionstests identifizierten für die Domäne Essstörungen einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region. Während in Europa kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht und in Nordamerika ein signifikanter Vorteil von LUM/IVA gemessen wurde, der nicht oberhalb der Irrelevanzschwelle lag, war in der Subgruppe Australien ein Nachteil durch LUM/IVA zu verzeichnen (Hedges g -0,74 [95 % KI -1,25; -0,24]). Diese Unterschiede lassen sich nicht plausibel erklären und sind möglicherweise zufällig aufgetreten.

Zudem wurde der Baseline-FEV₁%-Status als Effektmodifikator für die Domäne Atmungssystem identifiziert. Zwar zeigte sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation in der Subgruppe FEV₁% ≥ 40 % ein signifikanter Vorteil in der absoluten Veränderung der Punktzahl, allerdings liegt der Effekt nicht oberhalb der MID von 4 Punkten. Für die Responderanalyse der Domäne Atmungssystem lag kein Beleg für eine entsprechende Effektmodifikation vor.

CFQ-R-Fremdeinschätzung

Auch anhand der Fragebogenversion für Eltern und Betreuer ergaben sich für die meisten Domänen keine statistisch signifikanten Ergebnisse. In der Meta-Analyse wies nur die Domäne Therapiebelastung einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten LUM/IVA auf (Hedges g 0,67 [95 % KI 0,16; 1,18]; p=0,010; I²=0%). Subgruppenanalysen lieferten aufgrund geringer Stichprobengröße keine aussagekräftigen Ergebnisse.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Gemessen am CFQ-R zeigten sich in der Gesamtpopulation keine bzw. nur geringe Effekte von LUM/IVA auf die Lebensqualität.

3.5 Sicherheit

Bei Bewertung der Sicherheit von LUM/IVA ist zu beachten, dass die Patientenpopulationen der Studie 103 und 104 durch eine Vielzahl von Komorbiditäten und Begleitmedikationen charakterisiert sind. Bei den in den Studien berichteten unerwünschten Ereignissen handelt es sich z. T. um charakteristische Symptome dieses Krankheitsbildes. Wie auch im EPAR angemerkt wurde, sind Rückschlüsse auf Kausalitäten zwischen unerwünschten Ereignissen und der Studienmedikation daher nur bedingt möglich. Aus diesem Grund sind vor allem die placebo-kontrollierten Ergebnisse von Bedeutung.

Als häufigste unerwünschte Wirkungen traten innerhalb der 24-wöchigen placebo-kontrollierten Phase infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Husten, vermehrter Auswurf, Atemnot, Hämoptysis, Schmerzen im Mund- und Rachenraum, nasale Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Pyrexie und Kopfschmerzen auf. Für infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko unter LUM/IVA im Vergleich zu Placebo, wogegen LUM/IVA mit einem erhöhtem Risiko für das Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege und Übelkeit assoziiert ist. Für die anderen UE wiesen beide Studienarme ähnliche Inzidenzen auf.

Die Inzidenzen unerwünschter Wirkungen des Grades ≥ 3 waren unter LUM/IVA und Placebo ähnlich hoch (12,2 % vs. 15,9 %). In Studie 104 traten unter LUM/IVA signifikant mehr UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als unter Placebo. Dieser Unterschied zeigte sich in Studie 103 nicht. Basierend auf der meta-analytischen Zusammenfassung war das Risiko für SUE unter LUM/IVA signifikant niedriger (17,3 % vs. 28,6 %), wobei infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF zu den häufigsten SUE zählten. Bei 3,8 % der Patienten im LUM/IVA-Arm und 2,2 % der Patienten im Placebo-Arm traten SUE auf, bei denen von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgegangen wurde.

Zu den UE von besonderem Interesse zählen erhöhte Transaminasen, respiratorische Symptome und reaktive Atemwegserkrankungen. Die Inzidenzen dieser UE waren studienübergreifend unter LUM/IVA und Placebo ähnlich hoch, mit Ausnahme einer signifikant höheren Inzidenz von Atemnot unter LUM/IVA in Studie 104.

Langzeitsicherheit

Die Interimsanalyse zum Datenschnitt 12. Dezember 2014 basiert auf eine mediane Expositionsdauer von 64 Wochen bei Patienten, die bereits in den Studien 103 und 104 mit LUM/IVA behandelt wurden und von 41 Wochen bei Patienten, die zuvor der Placebo-Gruppe zugeordnet waren.

Im Vergleich zu den ersten 24 Wochen zeigte sich eine geringere Inzidenz der UE im Behandlungsintervall der Wochen 24 - 48 und im Behandlungsintervall > 48 Wochen. Die am häufigsten aufgetretenen UE im Behandlungsintervall > 24 Wochen entsprachen denen der placebo-kontrollierten Phase. Bezüglich SUE wurden ähnliche Inzidenzen für die ersten 24 Wochen Behandlung und das zweite Intervall von 24 - 48 Wochen berichtet.

Bei einem Patienten trat nach einem Jahr unter LUM/IVA-Therapie in der zulassungskonformen Dosierung ein SUE (infektiöse pulmonale Exazerbation der CF) mit Todesfolge auf. Dieses SUE wurde als nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Unerwünschte Wirkungen beziehen sich auf Infektionen und Erkrankungen der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts und des Nervensystems, wobei die meisten UE mit einem leichten oder moderaten Schweregrad assoziiert waren. Innerhalb der placebo-kontrollierten Studien traten ähnliche UE wie in der unkontrollierten Extensionsphase auf. Die Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die Inzidenz oder die Schwere der UE unter der Langzeitbehandlung ansteigt.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der F508del- Mutation auf beiden Allelen des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Lumacaftor/Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor basiert auf den zulassungsbegründenden Studien VX12-809-103 und VX12-809-104. Es handelt sich dabei um zwei identische drei-armige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studien im Parallelgruppendesign zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bei CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation des CFTR-Gens sind. Die Ergebnisse der beiden Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Lumacaftor/Ivacaftor ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 31: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Endpunkt	Meta-Analyse ¹⁾ Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Mortalität		
Todesfälle innerhalb von 24 Wochen	Keine Ereignisse aufgetreten	n.b.
Morbidität		
Pulmonale Exazerbation innerhalb 24 Wochen	<u>Hazard Ratio</u> ²⁾ : 0,60 (0,47; 0,77); p<0,001; I ² =0%	$\uparrow\uparrow$
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb 24 Wochen	<u>Hazard Ratio</u> ²⁾ : 0,38 (0,26; 0,56); p<0,001; I ² =0%	$\uparrow\uparrow$
i. v. - Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb 24 Wochen	<u>Hazard Ratio</u> ²⁾ : 0,41 (0,28; 0,61); p<0,001; I ² =29,9%	$\uparrow\uparrow$
Absolute Veränderung des BMI nach 24 Wochen	<u>adjustierte MWD</u> ³⁾ - Einzelstudienergebnisse ⁴⁾ : VX12-809-103: 0,14 (-0,07; 0,34); p=0,191 VX12-809-104: 0,36 (0,17; 0,54); p=0,0002	\leftrightarrow $\uparrow\uparrow$
Absolute Veränderung im EQ-5D-VAS nach 24 Wochen	<u>Hedges g</u> ³⁾ : 0,16 (0,01; 0,30); p=0,040; I ² =0%	$\uparrow\uparrow$ ⁵⁾
Lebensqualität		
CFQ-R - Fragebogenversion für Kinder und Version für Jugendliche/Erwachsene	<ul style="list-style-type: none"> • nicht signifikante Ergebnisse für die Domänen <ul style="list-style-type: none"> ○ Atmungssystem, ○ körperliches Wohlbefinden, ○ Vitalität, ○ Gefühlslage, ○ Körperbild, ○ Essstörungen, 	\leftrightarrow

Endpunkt	Meta-Analyse ¹⁾ Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Therapiebelastung, ○ subjektive Gesundheitseinschätzung, ○ soziale Einschränkungen, ○ Gewichtsprobleme, ○ gastrointestinale Symptome <ul style="list-style-type: none"> ● signifikantes Ergebnis für die Domäne Rollenfunktion <u>Hedges g</u> ³⁾: 0,17 (0,01; 0,32); p=0,034; I²=0% 	↑↑ ⁵⁾
CFQ-R - Fragebogenversion für Eltern bzw. Betreuer	<ul style="list-style-type: none"> ● nicht signifikante Ergebnisse für die Domänen <ul style="list-style-type: none"> ○ körperliches Wohlbefinden, ○ Vitalität, ○ Gefühlslage, ○ Schulaktivitäten, ○ Körperbild, ○ Essstörungen, ○ subjektive Gesundheitseinschätzung, ○ respiratorische Symptome, ○ gastrointestinale Symptome ● signifikantes Ergebnis für Domäne Therapiebelastung <u>Hedges g</u> ³⁾: 0,67 (0,16; 1,18); p=0,010; I²=0% ● Domäne Gewichtsprobleme <u>Hedges g</u> ³⁾ - Einzelstudienresultate ⁶⁾: VX12-809-103: -0,34 (-1,07; 0,38); p=0,3415 VX12-809-104: 0,79 (0,01; 1,57); p=0,0470 	↔ ↑↑ ↔ ↑↑ ⁵⁾
Sicherheit		
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	<u>Relatives Risiko:</u> 2,69 (0,77; 9,40); p=0,121; I ² =40,1%	↔
UE des Grades ≥ 3	<u>Relatives Risiko:</u> 0,76 (0,53; 1,09); I ² =0%	↔
SUE	<u>Relatives Risiko:</u> 0,61 (0,46; 0,80); p<0,001; I ² =0%	↑↑

¹⁾ Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 (Lumacaftor/lvacaftor N=182; Placebo N=184) und VX12-809-104 (Lumacaftor/lvacaftor N=187; Placebo N=187) mittels *random effects model*

²⁾ Cox Regression, für Alter (<18 versus ≥18 Jahre), Geschlecht und Screening FEV1% (<70 versus ≥70) adjustiert

³⁾ MMRM-Analyse (Behandlung, Studienzeitpunkt, BehandlungxStudienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter (<18 versus ≥18 Jahre), Geschlecht, Screening FEV1% (<70 versus ≥70) und Baseline-Wert adjustiert)

⁴⁾ keine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien aufgrund hoher statistischer Heterogenität (I²=67 %)

⁵⁾ statistisch signifikanter Vorteil unterhalb der Relevanzschwelle

⁶⁾ keine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien aufgrund hoher statistischer Heterogenität (I²=79 %)

Abkürzungen: n.b. nicht beurteilbar; CFQ-R: ; MMRM: mixed model repeated measures; MWD: Mittelwertdifferenz; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Referenzen

1. **Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al.** Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416-469.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis EMEA/CHMP/EWP/9147/2008-corr* [online]. 22.10.2009. London (GBR): EMA. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Orkambi: European public assessment report EMEA/H/C/003954/0000 [online]. 24. September 2015. London (GBR): EMA. [Zugriff: 07.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf.
4. **Goss CH, Quittner AL.** Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:378-386.
5. **Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB.** Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-187.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
7. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
8. **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;28:535-545.
9. **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;128:2347-2354.
10. **Quittner AL, Modi A, Cruz I.** Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:220-232.
11. **Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihaara J, Montgomery AB.** Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009;135:1610-1618.
12. **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.

13. **Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al.** Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:746-750.
14. **Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr.** Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:75-88.