

# 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: Ivacaftor (erweiterte  
Anwendungsgebiete)**

Datum der Veröffentlichung: 15. März 2016

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	8
1. Einführung .....	10
2. Nutzenbewertung.....	12
2.1 Fragestellung .....	12
2.2 Zulassungsbegründende Studien .....	12
2.3 Liste der verwendeten Quellen .....	13
2.4 Studiencharakteristika.....	13
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	23
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	41
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	63
3.1 Design und Methodik der Studien .....	63
3.2 Wirksamkeit .....	65
3.3 Sicherheit .....	68
3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit .....	69
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
5. Zusammenfassung der Bewertung.....	71
Referenzen.....	75

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 108
- Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in Studie 108
- Tabelle 3: Charakterisierung der Studie 110
- Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in Studie 110
- Tabelle 5: Vom pU im Dossier der Studie 108 als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 6: Vom pU im Dossier der Studie 110 als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 108 auf Studienebene
- Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie 110 auf Studienebene
- Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 110
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität
- Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit
- Tabelle 14: Allgemeine Angaben zur Studie 108 (Sicherheitspopulation)
- Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 108 zu Baseline
- Tabelle 16: Allgemeine Angaben zur Studie 110
- Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation  $\geq 18$  Jahre in Studie 110 zu Baseline
- Tabelle 18: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24 (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre )
- Tabelle 19: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV1%) nach 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 20: Veränderung des BMI zu Woche 24 (Studie 108; Sicherheitspopulation)
- Tabelle 21: Veränderung des BMI über 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 22: Ergebnisse zu den Endpunkten hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen (Studie 108; Sicherheitspopulation)

- Tabelle 23: Ergebnisse zu den Endpunkten hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 24: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 25: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 26: Responderanalysen für die Veränderung der Punktzahl um mindestens 4 Punkte in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CRQ-R über 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen (Studie 108; Sicherheitspopulation)
- Tabelle 28: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$  % Ereignisse nach PT in mindestens einem Dosierungsarm) über 24 Wochen (Studie 108; Sicherheitspopulation)
- Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 30: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$  % Ereignisse in einem Studienarm) über 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)
- Tabelle 31: Liste der PT der häufigsten unerwünschten Ereignisse ( $\geq 10$  % in einem Studienarm) über 24 Wochen (Studie 110; FASS-Population)
- Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse zur Studie 108
- Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse zur Studie 110 bei Patienten  $\geq 18$  Jahre

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie 108	14
Abbildung 2: Flow-Chart der Studie 108	16
Abbildung 3: Schematische Darstellung Studie 110	19

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CCS	Complete Case Set
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FASS	Full Analysis Subset (Patienten des FAS $\geq$ 18 Jahre)
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FEV1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVA	Ivacaftor
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS Mean	Least Squares Mittelwert
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz (engl. Minimal Clinically Important Difference)

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. b	nicht berichtet
DIOS	distales intestinales Obstruktions-Syndrom
n. d.	nicht definiert
NCHS	National Center for Health Statistics
OR	Odds Ratio
PLA	Placebo
PPS	Per Protokoll Population
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
RCT	Randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen

## Hintergrund

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 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 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

Bei Ivacaftor (Handelsname Kalydeco®) handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Potentioren zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF). Die zystische Fibrose (auch: Mukoviszidose) ist eine seltene autosomal-rezessive progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind [17]. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf ungefähr 8.000 geschätzt [24]. Ursache der Erkrankung ist eine vorliegende Mutation im CFTR-Gen, die zu einer Fehlfunktion der Chloridkanäle in den Epithelzellen führt. Dadurch kommt es unter anderem in Lunge und Bauchspeicheldrüse zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen [25].

Ivacaftor zeigte bereits statistisch signifikante Verbesserung der CF-Symptomatik bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren mit der Klasse-III-Mutation G551D (Anwendungsgebiet A) und bei Patienten mit acht weiteren Klasse-III-Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet B) in Phase-III-Studien. Insgesamt wird derzeit geschätzt, dass in Europa ungefähr 4 % aller CF-Patienten von einer Gating-Mutation betroffen sind, wobei die Prävalenz der Klasse-III-Mutationen und von CF im Allgemeinen nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert [6].

Die hier zur Bewertung stehenden Anwendungsgebiete, die im weiteren Verlauf als Anwendungsgebiete C und D bezeichnet werden, sind als Indikationserweiterungen von Ivacaftor zu verstehen. Dabei stellt Anwendungsgebiet C, was die indizierten Mutationen im CFTR-Gen angeht, die Vereinigungsmenge der beiden Anwendungsgebiete A und B dar und betrachtet dabei Kinder im Alter von 2 Jahren oder älter mit weniger als 25 kg Körpergewicht. Bei dem Anwendungsgebiet D handelt es sich um eine Indikationserweiterung für die R117H-Mutation bei erwachsenen Patienten. Die R117H-Mutation im CFTR-Gen tritt in Deutschland nur mit einer relativen Häufigkeit von ca. 0,5 % aller Allele von CF-Patienten auf [24]. Sie tritt somit ca. um den Faktor 3 seltener auf als die G551D-Mutation (Anwendungsgebiet A). Da die Zielpopulation nur die Patienten ab 18 Jahren umfasst, verbleiben laut Angaben des Herstellers bei Berücksichtigung der homozygoten Patienten von den 42 positiv auf die R117H-Mutation getesteten Patienten 41 in der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet D [19]. Bei 6532 genotypisch getesteten und zum Stichtag Ende 2012 lebenden Patienten im Deutschen Mukoviszidose-Register entspricht das einer Prävalenz R117H-positiver Erwachsener von 0,6 % unter den CF-Patienten. Bei der R117H-Mutation als Klasse-IV-Mutation liegt ebenfalls eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen CFTR-Chloridkanäle vor, wobei auch die Öffnungswahrscheinlichkeit bzw. -zeit der Kanäle reduziert ist. Wegen dieser verringerten Öffnungswahrscheinlichkeit wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen (die ihrerseits den Klasse-III-Mutationen zugeordnet werden) zugeordnet [25]. In diesem einheitlichen Charakteristikum der Aktivitätseinschränkung der Chloridkanäle ist die Situation bei der R117H-Mutation mit der der Gating-Mutationen funktionell als vergleichbar anzusehen. Vom klinischen Bild her ist zu beachten, dass bei Patienten mit R117H-Mutation die Erkrankung häufig erst in

fortgeschrittenem Alter auffällig wird. So ergibt sich aus den Daten eines großen US-amerikanischen CF-Registers ein mittleres Diagnosealter von 13,7 Jahren für Patienten mit der R117H-Mutation [15], die mit einer langsameren bzw. verzögert einsetzenden Krankheitsprogression als z. B. bei Patienten mit Gating-Mutationen oder F508del-Mutation einhergeht. Jedoch ist auch bei Patienten mit der R117H-Mutation eine stetige, sich im Erwachsenenalter beschleunigende Abnahme der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV1) und eine ebenso stetige Zunahme typischer CF-Symptome mit dem Alter zu verzeichnen. Dazu gehört, dass obwohl die meisten Patienten mit der R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, diese jedoch ein erhöhtes Risiko besitzen, eine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zu entwickeln. Ebenfalls bemerkenswert für das klinische Bild der Patienten mit R117H-Mutation ist, dass sich bei ca. 80 % der Erwachsenen eine Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* findet, die bei diesen Patienten bis zum zweiten Lebensjahr zu höchstens einem Drittel auftritt [20].

Derzeit stehen sowohl für pädiatrische CF-Patienten mit einer Klasse-III-Gating-Mutation als auch für erwachsene Patienten mit der R117H-Mutation lediglich symptomatische Maßnahmen zur Verfügung, mit dem Versuch der Kontrolle der mit CF einhergehenden Komplikationen [1,5,7,11,15,16,22,23,26,32].

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Ivacaftor (Kalydeco®) 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 gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgenden Anwendungsgebieten eingeschlossen:

- Anwendungsgebiet C: Ivacaftor zur Behandlung von Kleinkindern mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.
- Anwendungsgebiet D: Ivacaftor zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien:

- Anwendungsgebiet C: Einarmige, offene, 2-teilige (Teil A und Teil B) Studie der Phase III (VX08-770-108; im Folgenden als Studie 108 bezeichnet).
- Anwendungsgebiet D: Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallel gruppierte, multizentrische Studie der Phase III (VX08-770-110; im Folgenden als Studie 110 bezeichnet).

Supportive Studie(n)

- Anwendungsgebiet C: Studie 109 stellt eine offene Verlängerungsstudie dar, in der die Sicherheit von Ivacaftor über einen Zeitraum von 88 Wochen untersucht wird. Patienten der Studie 108, die die 24-wöchige Behandlung durchlaufen hatten, wurde die Möglichkeit gegeben, in den Interventionsarm der Verlängerungsstudie aufgenommen zu werden. Zudem wurde Patienten, die die Behandlung in Studie 108 vorzeitig abgebrochen hatten, sowie Patienten, die die 24-wöchige Behandlung zwar vollständig durchlaufen hatten, sich aber gegen eine Aufnahme in den Interventionsarm entschieden hatten, der Einschluss in den Beobachtungsarm der Verlängerungsstudie angeboten.
- Anwendungsgebiet D: Studie 112 stellt eine offene Verlängerungsstudie dar, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor über einen Zeitraum von ca. 104 Wochen untersucht wird. Patienten der Studie 110, die die 24-wöchige Behandlung und den Follow-up durchlaufen hatten, wurde die Möglichkeit gegeben, in den Interventionsarm der Verlängerungsstudie aufgenommen zu werden. Zudem wurde Patienten, die die

24-wöchige Behandlung und den Follow-up-Besuch der Studie 110 durchlaufen hatten, sich aber gegen eine Aufnahme in den Open-label-Behandlungsarm der Studie 112 entschieden hatten, die Aufnahme in den Beobachtungsarm angeboten.

Bei beiden Verlängerungsstudien handelt es sich um derzeit laufende Studien. Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit sind daher limitiert. Es wurden vom Hersteller keine ergänzenden Unterlagen vorgelegt. Somit werden die supportiven Studien in dieser Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### **2.3 Liste der verwendeten Quellen**

Folgende Studien und Daten wurden in dieser Nutzenbewertung herangezogen:

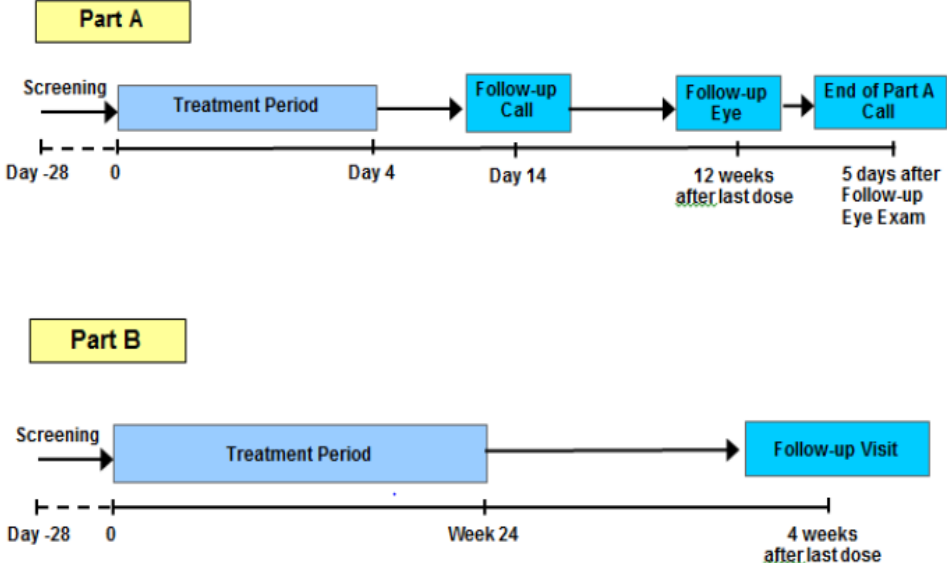
- Herstellerdossiers der beiden Anwendungsgebiete zu Ivacaftor [29,30]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Reports [9,10]
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und statistische Analysepläne (SAP) der Studien [27,28,31]

### **2.4 Studiencharakteristika**

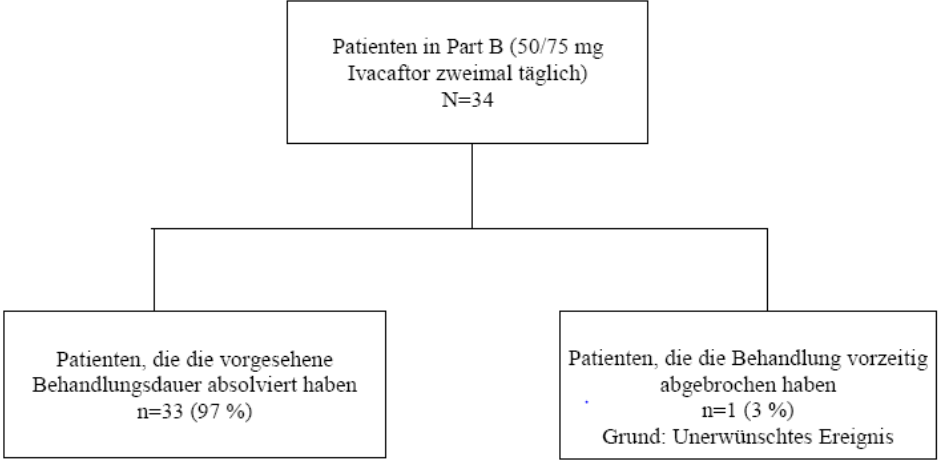
Die Unterlagen des pU zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für die neuen Indikationen zu Ivacaftor basieren auf den beiden Zulassungsstudien 108 für das Anwendungsgebiet C und 110 für das Anwendungsgebiet D. Die allgemeinen Studiencharakteristika und Interventionen werden in den Tabellen 1 bis 4 charakterisiert.

Studie 108

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 108

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, offene, 2-teilige (Teil A und B) Studie der Phase III zur Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer CFTR-Gating-Mutation.</p>  <p><b>Part A</b></p> <p>Screening → Treatment Period → Follow-up Call → Follow-up Eye → End of Part A Call</p> <p>Day -28 0 Day 4 Day 14 12 weeks after last dose 5 days after Follow-up Eye Exam</p> <p><b>Part B</b></p> <p>Screening → Treatment Period → Follow-up Visit</p> <p>Day -28 0 Week 24 4 weeks after last dose</p> <p><i>Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie 108</i></p>
<b>Population</b>	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich oder weiblich mit einer bestätigten CF-Diagnose, definiert als Schweißchloridwert <math>\geq 60</math> mmol/l mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese oder 2 CF-verursachende Mutationen (alle wie in der Patientenakte dokumentiert)</li> <li>• CFTR-Gating-Mutation auf mindestens einem Allel</li> <li>• Alter zwischen 2 und 5 Jahren bei Screening und Tag 1 (in Teil A und für Patienten, die an Teil A teilnahmen oder in Teil B für Patienten, die nur an Teil B teilnahmen); Patienten, die Teil A abgeschlossen hatten und bei Screening oder Tag 1 des Teil B älter als 5 Jahre waren, durften in Teil B eingeschlossen werden.</li> <li>• Gewicht <math>\geq 8</math> kg bei Screening und Tag 1</li> <li>• Hämatologische, Serumchemie-, Gerinnungs-Ergebnisse und Vitalwerte bei Screening ohne klinisch signifikante Abnormitäten, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Studienbewertung beeinträchtigen würden</li> <li>• Im Ermessen des Prüfarztes mussten die Eltern oder der gesetzliche Vormund in der Lage gewesen sein, Protokoll-Anforderungen, -Restriktionen und -Instruktionen zu verstehen, und die Eltern oder der gesetzliche Vormund sollten in der Lage gewesen sein zu gewährleisten, dass der Patient wie geplant an der Studie teilnimmt und diese höchstwahrscheinlich beendet.</li> <li>• Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten die Einverständniserklärung unterzeichnen und die zugehörige Einwilligung musste, wo zutreffend, vom Patient eingeholt werden.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung								
	<p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse hätte beeinflussen können oder den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt hätte</li> <li>• Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion oder pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1</li> <li>• Abnormale Leberfunktionswerte bei Screening, definiert als das <math>\geq 3</math>-fache der Obergrenze des Normalbereichs bei drei oder mehr der folgenden Werte: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (ALP), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), Gesamt-Bilirubin</li> <li>• Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation</li> <li>• Kolonisation mit Organismen bei Screening, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z. B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa und Mycobacterium abscessus)</li> <li>• Jegliche klinisch signifikante „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1; „Erkrankung“ war definiert als ein akuter (schwerer oder nicht-schwerer) Zustand (z. B. Gastroenteritis)</li> <li>• Einnahme von jeglichem moderaten oder starken Induktor oder Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) 3A innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1</li> <li>• Teilnahme an einer klinischen Studie, bei der entweder ein Prüfmedikament oder bereits vermarktetes Medikament innerhalb von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten (welches von beiden länger dauerte oder wie von den lokalen Anforderungen vorgegeben) vor Screening verabreicht wurde</li> <li>• Hämoglobin (Hb) <math>&lt; 10</math> g/dl bei Screening</li> <li>• Abnormale Nierenfunktion bei Screening, definiert als Kreatinin Clearance <math>&lt; 75</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mittels der Counahan-Barratt-Gleichung</li> <li>• Vorliegen einer Linseneintrübung oder eines Katarakts, die/der bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening festgestellt wurde oder Unfähigkeit, sich einer adäquaten Spaltlampenuntersuchung zu unterziehen</li> </ul>								
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="558 1424 1241 1783"> <thead> <tr> <th data-bbox="564 1429 1235 1469">Studienteil A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="564 1473 1235 1514">Ivacaftor (beide Dosierungen insgesamt): N=9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1518 1235 1559">Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht <math>&lt; 14</math> kg): N=4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1563 1235 1603">Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg): N=5</td> </tr> <tr> <th data-bbox="564 1608 1235 1648">Studienteil B</th> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1653 1235 1693">Ivacaftor (beide Dosierungen insgesamt): N=34</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1697 1235 1738">Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht <math>&lt; 14</math> kg): N=10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1742 1235 1783">Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg): N=24</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="392 1800 1382 1948">Die Studie war einarmig, wodurch keine Randomisierung erfolgte. Der Stichprobenumfang von mindestens 20 Patienten in Teil B der Studie basierte nicht auf statistischen Überlegungen, sondern auf der Verfügbarkeit der Patientenpopulation. Die Studie 108 war nach Angaben des pU nicht gepowert, um einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zu zeigen.</p>	Studienteil A	Ivacaftor (beide Dosierungen insgesamt): N=9	Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht $< 14$ kg): N=4	Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht $\geq 14$ kg): N=5	Studienteil B	Ivacaftor (beide Dosierungen insgesamt): N=34	Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht $< 14$ kg): N=10	Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht $\geq 14$ kg): N=24
Studienteil A									
Ivacaftor (beide Dosierungen insgesamt): N=9									
Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht $< 14$ kg): N=4									
Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht $\geq 14$ kg): N=5									
Studienteil B									
Ivacaftor (beide Dosierungen insgesamt): N=34									
Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht $< 14$ kg): N=10									
Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht $\geq 14$ kg): N=24									

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u> 01/2013 – 03/2014</p> <p><u>Beginn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 08.01.2013 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung für Teil A)</li> <li>• 28.06.2013 (erster geeigneter Patient unterschrieb die Einwilligung für Teil B)</li> </ul> <p><u>Ende:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18.03.2014 (letzter Patient hat letzten Besuch für Teil B abgeschlossen)</li> <li>• Die Studie (Teil B) lief planmäßig bis zur 24-Wochen-Analyse.</li> </ul> <p>Die Studie 108 bestand aus Teil A und B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Teil A</b> umfasste eine Screening-Periode (Tag -28 bis Tag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Tag 4) und eine Follow-up-Periode.</li> <li>• <b>Teil B</b> umfasste eine Screening-Periode (Studientag -28 bis Studientag -1), eine Behandlungsperiode (Tag 1 bis Woche 24) und einen Follow-up-Besuch (4 Wochen <math>\pm</math> 7 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments).</li> </ul> <p>Alle geeigneten Patienten aus Teil A, die die Einschlusskriterien für Teil B erfüllten, durften in den Teil B aufgenommen werden.</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p>Die Studie wurde in 15 klinischen Zentren in 3 Ländern durchgeführt: 11 Zentren in den USA, 3 Zentren in Großbritannien, 1 Zentrum in Kanada.</p> <div data-bbox="416 1093 1358 1552" style="text-align: center;">  <pre> graph TD     A["Patienten in Part B (50/75 mg Ivacaftor zweimal täglich) N=34"] --&gt; B["Patienten, die die vorgesehene Behandlungsdauer absolviert haben n=33 (97%)"]     A --&gt; C["Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben n=1 (3%) Grund: Unerwünschtes Ereignis"] </pre> </div> <p><i>Abbildung 2: Flow-Chart der Studie 108</i></p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Studienteil A:</b></p> <p><u>Primäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der <u>Sicherheit</u> von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer CFTR-Gating-Mutation</li> <li>• Untersuchung der <u>Pharmakokinetik</u> (PK) von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation</li> </ul> <p>Dabei erhobene Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK</li> <li>• Laborwerte</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> </ul> <p><b>Studienteil B</b></p> <p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer CFTR-Gating-Mutation</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der <u>PK</u> von Ivacaftor und dessen Metabolite M1 und M6 bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation</li> <li>• Untersuchung der <u>Pharmakodynamik</u> (PD) einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation</li> <li>• Untersuchung der <u>Wirksamkeit</u> und der Verträglichkeit von Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF und einer CFTR-Gating-Mutation</li> </ul> <p>Dabei erhobene Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweißchlorid</li> <li>• Statur (Gewicht, BMI inkl. z-Werte)</li> <li>• Exazerbationen</li> <li>• Spirometrie</li> <li>• Laborwerte (fäkale Elastase-1)</li> <li>• UE</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Die in der Studie 108 a priori geplanten Subgruppenanalysen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (2, 3, 4–5 Jahre)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa)</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>• Baseline FEV1% (&lt; 70 %, 70 %–90 %, &gt; 90 %, nicht erfasst)</li> </ul>

Abkürzungen: CF = Zystische Fibrose; kg = Kilogramm; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Serum aspartate aminotransferase; GGT = Gamma-glutamyl transpeptidase; ALP = Alkaline phosphatase; CYP = Cytochrom; Hb = Hämoglobin; mg = Milligramm; pU = pharmazeutischer Unternehmer; PK = Pharmakokinetik; PD = Pharmakodynamik ; UE = unerwünschtes Ereignis; BMI = Body Mass Index; FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

Im aktuellen Studienprotokoll (Version 4.0, Stand Mai 2013) finden sich insgesamt vier Studienamendements. Die wichtigsten Änderungen werden im Folgenden aufgeführt und beziehen sich dabei auf die Amendements 1, 2 und 4:

Amendment 1 (Version 2.0 vom 07.08.2012):

- Änderung des dritten Einschlusskriteriums, damit Patienten, die bei Eintritt in den Teil B älter als 5 Jahre sind, von Teil A in Teil B aufgenommen werden dürfen
- Hinzunahme von ophthalmologischen Untersuchungen
- Änderung der Behandlungsdauer auf 2 Jahre
- Änderung des Einschlusses in Teil B dahingehend, dass maximal ungefähr 30 Patienten und mindestens 6 Patienten im Alter von 2 bis einschließlich 3 Jahren eingeschlossen werden sollen
- Hinzufügen der Erfassung von ambulanten Krankenbesuchen und ungeplanter antibiotischer Therapie in Teil B

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Ivacaftor (Kalydeco®)**

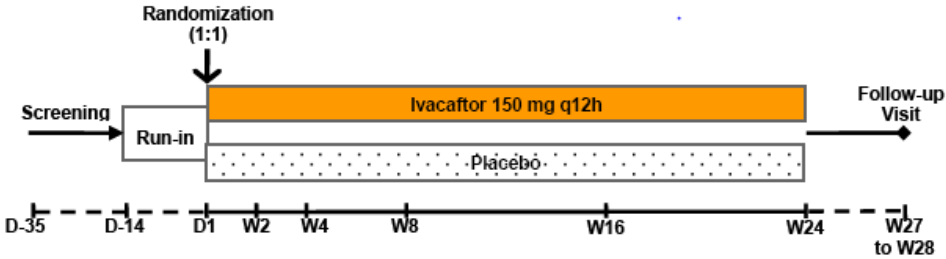
- Änderung des Zeitraums zur Erfassung von früheren Medikationen auf 90 Tage vor Screening
- Amendement 2 (Version 3.0 vom 02.11.2012):
- Angleichung der Voraussetzung, dass alle Patienten, die vorzeitig die Behandlung in Teil B beenden, in den Beobachtungsarm der Studie 109 eingeschlossen werden sollen
- Amendement 4 (Version 4.0 vom 08.05.2013):
- Entfernung der Maximalzahl an Patienten in Teil B
- Änderung der unerlaubten Medikationen dahingehend, dass nur moderate und starke Inhibitoren und Induktoren von CYP3A verboten waren

*Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in Studie 108*

<b>Ivacaftor (einziger Studienarm)</b>
<p>Ivacaftor-Arm (einziger Studienarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Patienten mit einem Körpergewicht &lt; 14 kg: 50 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, oral als Granula verabreicht</li> <li>• Für Patienten ab einem Körpergewicht von 14 kg: 75 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, oral als Granula verabreicht</li> </ul> <p>Unter Beibehaltung der Basistherapie</p>
<p>Alle Medikamente, die vor oder während der Studie eingenommen wurden (inklusive CF-Medikationen oder pflanzliche Mittel), wurden zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten im Studienteil A: Ab 90 Tage vor der Screening-Visite bis zum Ende des Studienteils A</li> <li>• Patienten im Studienteil B: Ab 90 Tage vor der Screening-Visite bis zum Ende des Studienteils B</li> </ul> <p><u>Es bestanden folgende Restriktionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 14 Tage vor dem ersten Tag des Studienteils A oder B Beendigung der Einnahme von: Grapefruit und -saft, Einnahme von Inhibitoren/Induktoren von Cytochrom P450 3A, inklusive pflanzlicher Arzneimittel</li> <li>• Im Studienteil A wurden die Probanden angewiesen, diese Substanzen nicht bis zum Ende des 5. Tages bzw., sofern zutreffend, bis zur 'Early Termination Visit' einzunehmen.</li> <li>• Im Studienteil B wurden die Probanden angewiesen, diese Substanzen nicht bis zum Ende der Woche 24 + 1 Tag oder, falls zutreffend, bis zur 'Early Termination Visit' einzunehmen.</li> </ul>

Studie 110

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie 110

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Bei der Studie 110 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallel gruppierte Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen.</p>  <p>D: day; q12h: every 12 hours; W: week.</p> <p><i>Abbildung 3: Schematische Darstellung Studie 110</i></p>
<b>Population</b>	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlicher oder weiblicher Patient mit bestätigter Diagnose einer CF, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ein Schweißchlorid-Wert <math>\geq 60</math> mmol/l mittels quantitativem Pilocarpin-Iontophorese-Test</li> <li>○ ODER</li> <li>○ 2 CF-verursachende Mutationen (alle wie dokumentiert in der Patientenakte)</li> <li>○ UND</li> <li>○ chronische sinopulmonale Erkrankung</li> </ul> </li> <li>• Der Patient muss mindestens 1 Allel der R117H-CFTR-Mutation aufweisen.</li> <li>• FEV1 in Prozent des Sollwerts bei Screening bezogen auf Alter, Geschlecht und Größe (Hankinson- oder Wang-Gleichungen): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 40 % bis 90 % bei Patienten ab 12 Jahren</li> <li>○ 40 % bis 105 % bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren</li> </ul> </li> <li>• Der Patient muss bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung und, wo angebracht, beim Datum der Zustimmung 6 Jahre oder älter sein.</li> <li>• Mindestgewicht von 15 kg bei Screening</li> <li>• Negativer Serum-Schwangerschafts-Test bei gebärfähigen Frauen</li> <li>• Patienten mit Ergebnissen ohne klinisch signifikante Abnormitäten bei Screening bezogen auf Blutwerte, Serumchemie, Gerinnung und Urinanalyse, die die Studienausswertung aus Sicht des Prüfarztes hätten beeinträchtigen können</li> <li>• Patienten, die aus Sicht des Prüfarztes fähig sind, die Protokollvoraussetzungen, Beschränkungen und Angaben zu verstehen und zu befolgen und bei denen es wahrscheinlich ist, dass sie die Studie wie geplant komplett durchlaufen</li> <li>• Patienten, die sexuell aktiv sind: Männer, die ein Kind zeugen können, und gebärfähige Frauen müssen den Verhütungs-Voraussetzungen zugestimmt</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>haben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung und, falls angebracht, unterschriebene Zustimmungserklärung</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CFTR-Genmutation, die zu einem CFTR-Kanal mit einem Gating-Defekt führt (d. h. jede einzelne der folgenden Mutationen: G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D)</li> <li>• Erkrankung oder Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen könnten oder bei der die Verabreichung des Studienmedikaments eine zusätzliche Gefahr bedeutet</li> <li>• Akute obere oder untere Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Therapieänderung (inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments)</li> <li>• Patientinnen, die schwanger sind, planen schwanger zu werden, sich in der Stillzeit befinden oder nicht einverstanden sind, Verhütungs-Anforderungen zu befolgen</li> <li>• Hämoglobin-Wert &lt; 10 g/dl bei Screening</li> <li>• Abnormale Leberfunktion bei Screening, definiert als <math>\geq 3</math>-fache der Obergrenze des Referenzbereichs (ULN) bei 3 oder mehr der Folgenden: Serum Aspartat-Transaminase (AST), Serum Alanin-Transaminase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), Serum Alkalische Phosphatase (ALP), Gesamt-Bilirubin</li> <li>• Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <math>\leq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (berechnet nach der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-[MDRD]-Studiengleichung) für Patienten älter als 18 Jahre; <math>\leq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) für Patienten zwischen 6 und 17 Jahren (inklusive)</li> <li>• Vorausgegangene hämatologische Transplantation oder Transplantation eines soliden Organs</li> <li>• Alkohol-, Medikamenten- oder illegaler Drogen-Missbrauch innerhalb von einem Jahr vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments)</li> <li>• Kolonisation mit Organismen bei Screening, die mit einer schnelleren Abnahme des pulmonalen Status assoziiert sind (z B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, Mycobacterium abscessus)</li> <li>• Andauernde Teilnahme in einer anderen therapeutischen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Medikamenten-Erprobungsstudie innerhalb von 30 Tagen vor Screening. Eine Auswasch-Periode von <math>\geq 5</math> terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Prüfmedikaments oder 30 Tage, was immer länger dauert, müssen vor Screening vergangen sein.</li> <li>• Jegliche „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schwerwiegendes oder nicht-schwerwiegendes) Leiden (z B. Gastroenteritis).</li> <li>• Anwendung jeglicher Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A, inklusive Einnahme bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und Grapefruit/Grapefruit-Saft. Patienten müssen die Einnahme dieser Stoffe 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments) gestoppt haben.</li> <li>• Hinweise auf einen Katarakt oder eine Linsentrübung bei Screening</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung				
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<table border="1" data-bbox="568 400 1251 510"> <thead> <tr> <th data-bbox="568 400 911 454">Ivacaftor</th> <th data-bbox="919 400 1251 454">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="568 454 911 510">N=34</td> <td data-bbox="919 454 1251 510">N=36</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="411 528 1396 770">Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die jeweiligen Studienarme randomisiert. Es wurde nach Alter (<math>\geq 18</math> Jahre, 12 bis 17 Jahre [inklusive] und 6 bis 11 Jahre [inklusive]) und FEV1-Schweregrad (<math>&lt; 70\%</math>, <math>\geq 70\%</math> bis <math>\leq 90\%</math> und <math>&gt; 90\%</math>) stratifiziert. Es war geplant, mindestens 40 und maximal 80 Patienten in die Studie aufzunehmen. Nach Angaben des pU basieren die Zahlen auf Berechnungen zur statistischen Power (basierend auf den Ergebnissen früherer Studien und Angaben in der Literatur) sowie auf Machbarkeitskriterien bei dieser seltenen Erkrankung.</p>	Ivacaftor	Placebo	N=34	N=36
Ivacaftor	Placebo				
N=34	N=36				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p data-bbox="411 810 815 842"><u>Studiendauer:</u> 07/2012 – 10/2013</p> <p data-bbox="411 846 820 878">24 Wochen (Behandlungsperiode)</p> <p data-bbox="411 882 1337 945"><u>Beginn:</u> 03.07.2012 (erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)</p> <p data-bbox="411 949 1251 981"><u>Ende:</u> 25.10.2013 (letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)</p> <p data-bbox="411 985 1366 1205">Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen, insbesondere aufgrund von Durchführbarkeitskriterien. Zu diesem Zeitpunkt waren 70 Patienten randomisiert. Darunter waren 8 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die volle Studiendauer von 24 Wochen nicht vollendet hatten. Diesen wurde die Teilnahme an einer offenen 2-Jahresstudie (Studie112) angeboten. Diese 8 Patienten gingen mit ihren bis dato verfügbaren Daten in die Analyse der Studie 110 ein.</p> <p data-bbox="411 1209 671 1240"><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p data-bbox="411 1245 1347 1308">Die Studie wurde in 27 klinischen Zentren in 2 Ländern durchgeführt (USA und Großbritannien).</p>				
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p data-bbox="411 1352 667 1384"><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ul data-bbox="419 1388 1353 1451" style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation aufweisen</li> </ul> <p data-bbox="411 1456 644 1487"><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul data-bbox="419 1491 1050 1523" style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Änderung des FEV1% über 24 Wochen</li> </ul> <p data-bbox="411 1527 687 1559"><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul data-bbox="419 1563 1031 1715" style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des BMI</li> <li>• Änderung der Chloridkonzentration im Schweiß</li> <li>• Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R</li> <li>• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation</li> </ul> <p data-bbox="411 1720 703 1751"><u>Sekundäres Studienziel:</u></p> <ul data-bbox="419 1756 1327 1818" style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der <u>Sicherheit</u> von Ivacaftor bei Patienten mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation aufweisen</li> </ul> <p data-bbox="411 1823 549 1854"><u>Endpunkte:</u></p> <ul data-bbox="419 1859 1219 1977" style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Patienten mit UE</li> <li>• Anzahl Patienten mit schwerwiegenden UE (ohne Todesfälle) <ul data-bbox="507 1944 1219 1977" style="list-style-type: none"> <li>○ Aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der</li> </ul> </li> </ul>				

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Studienmedikation stehen, wurden in der Operationalisierung nicht gezählt. Hierzu hat der Hersteller einen separaten Endpunkt definiert: Mortalität nach 24 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten</li> <li>Anzahl Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen</li> </ul> <p><u>Tertiäres Studienziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Charakterisierung der <u>Plasma PK</u> von Ivacaftor und dessen Metaboliten, Hydroxymethyl-Ivacaftor (M1) und Ivacaftor-Carboxylat (M6), bei Patienten mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen im stabilen Zustand</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Die in der Studie 110 a priori geplanten Subgruppenanalysen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (6–11, 12–17, ≥ 18)</li> <li>FEV1% zu Studienbeginn (&lt; 70 %, 70–90 %, &gt; 90 %)</li> <li>Region (Nordamerika, Europa)</li> <li>Geschlecht</li> <li>P.-aeruginosa-Infektion zu Studienbeginn (ja, nein)</li> <li>Poly-T-Status (5T, 7T, 9T)</li> <li>Änderung des FEV1% über 24 Wochen bei den Ivacaftor-Patienten (≥ 5 %, &lt; 5 %) [nur sekundäre Endpunkte]</li> </ul>

Abkürzungen: CF = Zystische Fibrose; kg = Kilogramm; ALT = Alanine aminotransferase ; AST = Serum aspartate aminotransferase ; GGT = Gamma-glutamyl transpeptidase; ALP = Alkaline phosphatase; CYP = Cytochrom; Hb = Hämoglobin; mg = Milligramm; pU = pharmazeutischer Unternehmer; PK = Pharmakokinetik; PD = Pharmakodynamik; UE = unerwünschtes Ereignis; BMI = Body Mass Index; FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

*Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in Studie 110*

Ivacaftor	Placebo
<p>Ivacaftor 150 mg Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette)</p> <p>jeweils zusätzlich zur Basistherapie (Best Supportive Care; BSC)</p>	<p>Placebo-Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette)</p> <p>jeweils zusätzlich zur Basistherapie (BSC)</p>
<p><b>(Nicht) erlaubte Vor- und Begleitmedikationen:</b> Es wurden alle Medikamente, die während der Studie eingenommen wurden, dokumentiert. Arzneimittel, die innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eingenommen wurden, galten als Vortherapie. Arzneimittel nach der ersten Dosis der Studienmedikation wurden als Begleitmedikation dokumentiert.</p> <p><u>Es bestanden folgende Restriktionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht erlaubt ab 14 Tage vor erster Dosis: Grapefruit und -saft, Pomeranzen und -Marmelade; Einnahme von Inhibitoren/Induktoren von Cytochrom P450 3A</li> <li>Kommerziell erhältliches Ivacaftor während der gesamten Studien- und Follow-up-Dauer</li> </ul>	

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care

Insgesamt wurden in dieser Studie nach Angaben aus dem Studienprotokoll (Version 4.0, Stand Juni 2013) vier Amendements vorgenommen. Eine Änderung stellte dabei eine länderspezifische Anpassung (England) dar. Weitere Änderungen betrafen vor allem die Präzisierungen zur statistischen Analyse der Zwischenauswertungen und der Kontrolle des

Fehlers erster Art. Weiterhin wurden Ergänzungen vorgenommen zum Umgang von Patienten, die die 24-wöchige Behandlungsdauer nicht beendeten. Hier wurde klargestellt, dass im Falle eines vorzeitigen Studienendes Patienten, die ihren Woche-24-Besuch noch nicht absolviert hatten, als Patienten anzusehen waren, die ihre zugewiesene Behandlungsdauer komplett durchlaufen haben. Diese Patienten mussten einen Follow-up-Besuch absolvieren und ihnen sollte angeboten werden, am offenen Behandlungsarm der Studie 112 teilzunehmen. Patienten, die dies ablehnten, sollte eine Teilnahme an der Studie 112 im Beobachtungsarm angeboten werden. Weitere Änderungen betrafen Klärungen zur Begleitmedikation. Hier wurde insbesondere der Ausschluss von hypertoner Kochsalzlösung entfernt, da diese Therapieform generell zur Standardbehandlung von Patienten mit CF gehört.

Von der Studie 108 wird im weiteren Verlauf der Bewertung **ausschließlich Teil B** dargestellt, da nur in diesem Studienteil die Wirksamkeit von Ivacaftor erfasst wurde.

Weiterhin werden aufgrund der Zulassung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet D für **erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)** ausschließlich Ergebnisse der Studie 110 zu dieser Population dargestellt.

Es wird darauf verzichtet, jedes Mal zu erwähnen, dass die Therapien in den Studien jeweils zusätzlich zur vorbestehenden Basistherapie (BSC) gegeben wurden. Daraus ergibt sich, dass immer dann, wenn vom Vergleich (z. B. Ivacaftor vs. Placebo) die Rede ist, der Vergleich bzw. Effekt unter Berücksichtigung der BSC dargestellt ist.

## 2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor hat der Hersteller in den beiden Studien die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (nur in Studie 110) und Nebenwirkungen herangezogen.

Eine tabellarische Darstellung der Endpunkte und deren Berücksichtigung ist den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen. Weitere Angaben zur Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte inklusive einer Einschätzung zur Erhebung und der entsprechenden Patientenrelevanz sind in den Tabellen 10–13 dargestellt.

*Tabelle 5: Vom pU im Dossier der Studie 108 als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	Mortalität	•	•
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen ( <i>Surrogatparameter</i> ) <sup>1)</sup>		•	X
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24	Morbidität	•	X

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Veränderung des BMI-z-Score zu Woche 24 <sup>2)</sup>		•	•
Veränderung des Körpergewicht-z-Score zu Woche 24 <sup>2)</sup>		•	X
Auftreten von pulmonalen Exazerbationen, darunter wurde separat erfasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anzahl der Patienten mit mindestens:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> <li>○ einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> <li>○ einer mit intravenösem (i.v.) Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> </ul> </li> <li>• <u>Zeit bis zur ersten:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> <li>○ Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> <li>○ mit i.v.-Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> </ul> </li> <li>• Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen<sup>3)</sup></li> </ul>	Sicherheit	•	•
Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24		•	X
Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24		•	X
Inzidenz UE über 24 Wochen	Sicherheit	•	•
Inzidenz SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen		•	•
Inzidenz UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten		•	•
Inzidenz der häufigsten UE über 24 Wochen		•	•

• = als relevant eingestuft; X = gemessener Endpunkt vom pU oder in Bewertung nicht als relevant eingestuft

1) Wird vom Hersteller als Surrogatparameter für die Mortalität herangezogen

2) Ergänzend werden absolute Werte bei den Ergebnissen dargestellt

3) In Studienbericht definierter Endpunkt, aber im Dossier des pU nicht als patientenrelevanter Endpunkt präsentiert.

Abkürzungen: FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; BMI = Body Mass Index; i.v. = intravenös; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis



*Tabelle 6: Vom pU im Dossier der Studie 110 als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen	Mortalität	•	•
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen ( <i>Surrogatparameter</i> ) <sup>1)</sup>		•	○
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen inklusive Responderanalysen	Morbidität	•	○
Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24 inklusive Responderanalysen		•	X
Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24		•	•
Veränderung des BMI absolut zu Woche 24		•	•
Auftreten von pulmonalen Exazerbationen, darunter wurde separat erfasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anzahl der Patienten mit mindestens:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> <li>○ einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen<sup>2)</sup></li> <li>○ einer mit intravenösem (i.v.) Antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen<sup>2)</sup></li> </ul> </li> <li>• <u>Zeit bis zur ersten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> <li>○ Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> <li>○ mit i.v.-Antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> </ul> </li> <li>• Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</li> </ul>		•	•
Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24		•	X
Veränderung der fäkalen Elastase-1 zu Woche 24		•	X
CF-assoziierte Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS (Distales intestinales Obstruktions-Syndrom)) <sup>2)</sup>		X	•

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen	Lebensqualität	•	•
Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen		•	•
Anzahl Patienten mit UE über 24 Wochen	Sicherheit	•	•
Anzahl Patienten mit SUE (ohne Todesfälle) über 24 Wochen		•	•
Anzahl Patienten mit UE über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten		•	•
Anzahl Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen		•	•

• = als relevant eingestuft; X = gemessener Endpunkt vom pU oder in Bewertung nicht als relevant eingestuft; ◦ = Unklare Patientenrelevanz als Surrogat für Mortalität. Da es sich jedoch um den primären Endpunkt handelt, wird dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung dargestellt.

1) Wird vom Hersteller als Surrogatparameter für die Mortalität herangezogen

2) In Studienbericht definierter Endpunkt, aber im Dossier des pU nicht als patientenrelevanter Endpunkt präsentiert.

Abkürzungen: FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; BMI = Body Mass Index; i.v. = intravenös; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; CFQ-R = Cystic-Fibrosis-Questionnaire-Revised-Fragebogen; CF = cystic fibrosis (zystische Fibrose); DIOS = distales intestinales Obstruktions-Syndrom; pU = pharmazeutischer Unternehmer

Bei der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte wird in der vorliegenden Nutzenbewertung in folgenden Punkten von den Angaben des pU abgewichen:

- FEV1% wird in beiden Studien vom pU als Surrogat für Mortalität und Morbidität eingeschätzt, dessen Validität nicht belegt ist (Charakterisierung und Begründung siehe Tabelle 10). Da es sich um den primären Endpunkt der Studie 110 handelt, werden die Ergebnisse unter der Kategorie Morbidität ergänzend dargestellt. Die forcierte Spirometrie erfordert eine sehr gute Mitarbeit des Patienten, die bei Kindern (besonders im Vorschulalter) auf altersbedingte Grenzen der Kooperation stößt und dadurch insgesamt sehr fehleranfällig ist. Dies wird auch im Bewertungsbericht der EMA zur Studie 108 (Kinder im Altersbereich von 2 bis 5 Jahren) adressiert. Die Erhebung des FEV1 wird insgesamt erst ab einem Alter von 6 Jahren als durchführbar erachtet ([...] Change in percent predicted FEV1, the recommended primary endpoint to be used for registration studies as outlined in the CHMP guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis (EMA/CHMP/EWP/9147/2008), is not feasible in children from birth through 5 years of age because FEV1 involves spirometry, which can only be performed in children 6 years of age and older. In addition, spirometry parameters are not sufficiently sensitive to detect early manifestations of lung disease in young children with CF and for assessing drug effects. [...] [10]). Im weiteren Verlauf der Nutzenbewertung wird somit von der Berücksichtigung dieses sekundären Endpunktes in der Studie 108 abgesehen.

- Auf eine Darstellung der Veränderung des Körpergewichts wird in der Nutzenbewertung verzichtet, da dieser Parameter bereits durch den Endpunkt der Veränderung des BMI abgedeckt wird (siehe Gleichung zur Berechnung des BMI).
- Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient nach Angaben des pU der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Dieser Parameter wird im Dossier als supportiver Endpunkt für die Beurteilung des Ausmaßes des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins verwendet.
- Die fäkale Elastase-1 ist hingegen nach Ausführungen des Herstellers ein Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegendes Begleitsymptom der CF gilt. Studien zur Validierung dieser Surrogate für patientenrelevante Endpunkte liegen nicht vor. Diese in beiden Studien erhobenen Endpunkte werden als nicht validierte Surrogatparameter mit unklarer Patientenrelevanz eingestuft und somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzes herangezogen.
- Der in der Studie 110 erhobene Endpunkt hinsichtlich CF-assoziierten Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS) wurde vom pU in seinem Dossier nicht präsentiert. Die Erfassung derartiger Komplikationen wird in dieser Nutzenbewertung jedoch als patientenrelevant eingestuft und somit ergänzend dargestellt (siehe weitere Ausführungen in Tabelle 11).

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

### Studie 108:

Da es sich bei der Studie um eine nicht kontrollierte Studie handelt, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene grundsätzlich als hoch eingestuft (siehe Tabelle 7). Auf Basis dessen wird auch für die Endpunktebene von einem prinzipiell hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Auf eine separate Darstellung des Verzerrungspotentials zu allen Endpunkten der Studie wird daher verzichtet.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 108 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
108	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch

Studie 110:

Bei der Studie 110 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer sowohl für die Patienten als auch für den Behandler vollständig verdeckt. Nach Angaben aus den Studienunterlagen des pU war bis zum Datenbankschluss die Verblindung während allen Schritten des Datenmanagements gewährleistet. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen können, liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 8). Das Verzerrungspotential der berücksichtigten Endpunkte ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie 110 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
110	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 110

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Mortalität über 24 Wochen <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Morbidität</b>					
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Veränderung des BMI (absolut) über 24 Wochen <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen <sup>3)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf er- gebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotent ial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potential
CF-assoziierte Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS (Distales intestinales Obstruktions-Syndrom))	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Lebensqualität</b>					
Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Veränderung der Punktzahl in den „nicht-respiratorischen“ Domänen des CFQ-R über 24 Wochen	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Sicherheit</b>					
UEs <sup>4)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

1) Todesfälle, die im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden

2) Des Weiteren vom pU als Surrogatendpunkt für Mortalität eingeschätzt

3) Umfasst die Unterteilungen/Erhebungen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation; einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, einer mit intravenösem (i.v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen sowie die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, mit i.v.-Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation und die mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

4) Umfasst die Unterteilungen/Erhebungen: UE; SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; häufigste berichtete UE über 24 Wochen

Abkürzungen: CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; DIOS = Distales intestinales Obstruktions-Syndrom

### 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 10 bis 13.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

<b>Mortalität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Mortalität über 24 Wochen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<u>Operationalisierung:</u> Mortalität über 24 Wochen wurde in beiden Studien definiert als der Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden.
<b>Bewertung</b>	<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 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen – primärer Endpunkt in Studie 110</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Studie 110:</b> Die Messung des FEV1 erfolgte zu jedem Studienbesuch und zu Studienbeginn gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben [18].</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anwendung seines kurzwirksamen <math>\beta</math>-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und</li> <li>• die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.</li> </ul> <p>Sämtliche spirometrische Untersuchungen sollten jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden.</p> <p>Dabei sollten in der kontrollierten und der offenen Studienphase die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden.</li> <li>• Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren</li> </ul>

<b>Morbidität</b>	
	<p>auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.</li> <li>• Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.</li> </ul> <p>Die Normalisierung des FEV1 für die erwachsenen Patienten erfolgte nach Hankinson [12].</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung des Endpunkts:</u> Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU führt FEV1% in beiden Studien als Morbiditätsendpunkt und als Surrogatparameter für Mortalität auf. Bezüglich des Surrogats für die Mortalität weist der pU auf verschiedene 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 zur klinischen Entwicklung und Bewertung von Arzneimitteln bei CF [8]. Zudem verweist der pU auf eine Stellungnahme vom BfArM zu einer G-BA-Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor, in der FEV1 als ein Endpunkt charakterisiert wird, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [2].</p> <p>Die Bewertung der respiratorischen Funktion anhand des FEV1 wird in der aktuellen EMA-Leitlinie als ein primärer Endpunkt bei Wirksamkeitsstudien empfohlen [8] (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 eine Variabilität zu vermeiden. Nach Angaben der EMA besteht eine Korrelation zwischen der Rückgangsrate 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. Allgemein wird durch die EMA die Erhebung weiterer sekundärer Endpunkte für die Untersuchung der Lungenfunktion wie z. B. FVC und/oder FEF25/75 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 auf 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>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Bei den darüber hinaus im Dossier des Herstellers 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 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 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“ [...]. „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“ [13]. Ein entsprechendes Validierungsverfahren wurde vom pU nicht vorgelegt, vielmehr wurden lediglich Studien präsentiert, die die Assoziation zwischen dem FEV1% und der Mortalität zeigen.</p> <p><i>Responderanalysen/MCID</i></p> <p>Der pU benutzte zur Festlegung der Schwellenwerte für die FEV1-Responder-Analysen eine MCID, die für COPD abgeleitet wurde (MCID für FEV1= 100 bis 140 ml [3]). Dabei legt er die Annahme zugrunde, dass die COPD-spezifische MCID 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 oberhalb oder im Bereich dieser MCID liegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,5 % FEV1: 140 ml</li> <li>• 5 % FEV1: 200 ml</li> <li>• 7,5 % FEV1: 300 ml</li> <li>• 10 % FEV1: 400 ml</li> </ul> <p>Hinsichtlich der verwendeten MCID 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.</p> <p>Darüber hinaus ist die MCID für COPD auch nur ein grober Schätzwert. Sie wurde von der American Thoracic Society/European Respiratory Society für pharmakologische COPD-Studien vorgeschlagen und basiert auf einem nicht-systematischen Literaturreview, in dem verschiedene methodische Ansätze zur MCID-Ableitung betrachtet wurden [3]. Je nach Ansatz wurden in der Literatur unterschiedliche MCID-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 MCID in weiteren 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 MCID bei Patienten mit CF liegen nicht vor. Damit bleibt die Relevanz des Endpunktes und der gemessenen Veränderungen unklar. Da es sich bei FEV1% jedoch um den primären Endpunkt der Studie 110 handelt, werden die Ergebnisse ergänzend unter der Kategorie Morbidität dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung des BMI</b>
<b>Operationali-</b>	Die Messung des Körpergewichts erfolgte in beiden Studien zu jedem



<b>Morbidität</b>	
<b>sierung</b>	<p>Studienzeitpunkt.</p> <p>Die Körpergröße wurde in <b>Studie 110</b> bei Patienten &lt; 21 Jahren und in <b>Studie 108</b> bei allen Patienten zu jedem Studienzeitpunkt bestimmt. Bei Patienten im Alter von ≥ 21 Jahren der <b>Studie 110</b> wurde die Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden danach keine weiteren Messungen mehr vorgenommen.</p> <p>Der Body Mass Index wird in beiden Studien anhand folgender Gleichung berechnet:  <math>BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2</math></p> <p>Aufgrund des relevanten Patientenkollektivs, welches Patienten ab 18 Jahre umfasst, werden in <b>Studie 110</b> Angaben zum absoluten BMI dargestellt. In <b>Studie 108</b>, in der Kinder von 2 bis 5 Jahren die relevante Patientenpopulation darstellen, basieren die Ergebnisse des BMI primär auf den geschlechts- und altersadjustierten z-Werten. Die Berechnung wurde dabei gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des National Center for Health Statistics (NCHS) berechnet [4].</p> <p>Der z-Wert eines individuellen Patienten berechnet sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung. Ein z-Wert von -2 gilt nach Angaben des pU allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [14].</p>
<b>Bewertung</b>	<p>Der BMI bzw. dessen BMI-z-Werte bei Kindern ist als patientenrelevant einzustufen. Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Angaben zur klinischen Relevanzschwelle werden nicht gemacht.</p> <p>Auf Basis der Angaben im Dossier kann analog zu den Erläuterungen zum Endpunkt FEV1% festgehalten werden, dass ein kausaler Zusammenhang bzw. die Beeinflussung/Veränderung der Mortalität auf Grund der Veränderung des Surrogates nicht dargelegt wird. Literatur zur Validierung des Körpergewichts oder des BMI als Surrogat für Mortalität wird nicht vorgelegt, daher wird der BMI als Morbiditätsendpunkt betrachtet.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Pulmonale Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>In der <b>Studie 110</b> war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen als Morbiditätsendpunkt geplant. Dabei war eine pulmonale Exazerbation laut Studienprotokoll als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i v., inhaliert oder oral) erforderlich machten, definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Sputums (Auswurf)</li> <li>• Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)</li> <li>• Verstärkter Husten</li> <li>• Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)</li> <li>• Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie</li> <li>• Fieber &gt; 38 °C</li> <li>• Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>• Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet</li> <li>• Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>• Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung</li> </ul> <p>Im Studienbericht wurden zwar zusätzliche pulmonale Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten bzw. mit i.v.-Antibiotika behandelt werden</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>mussten, erfasst, Angaben dazu liegen jedoch nur für das Gesamtkollektiv, nicht aber zur relevanten Population der Patienten <math>\geq 18</math> Jahre vor.</p> <p>In der <b>Studie 108</b> war eine pulmonale Exazerbation im Studienprotokoll folgendermaßen definiert (<b>Definition 1</b>):</p> <p>Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i.v.) und das Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abfall des FEV1% um <math>\geq 10</math> % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis, ohne Ansprechen auf Albuterol (falls zutreffend)</li> <li>2. Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % in geschlossenen Räumen oder <math>\geq 5</math> % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>3. Neues Lobärinfiltrat oder -atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>4. Hämoptysis</li> <li>5. Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mind. 3 Tage)</li> <li>6. Neue oder verstärkte Adventitialgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mind. 3 Tage)</li> <li>7. Gewichtsverlust um <math>\geq 5</math> % vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>8. Vermehrter Husten (für mind. 3 Tage)</li> <li>9. Vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mind. 3 Tage)</li> <li>10. Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mind. 3 Tage)</li> </ol> <p>Die Ergebnisse nach dieser Definition 1 sind im Dossier des pU zur <b>Studie 108</b> dargestellt. Zusätzlich als Endpunkt definiert und dargestellt wurden pulmonale Exazerbationen mit notwendigem Krankenhausaufenthalt sowie pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v.-Antibiotikagabe.</p> <p>Im den Studienunterlagen findet sich eine alternative Definition der Exazerbation (<b>Definition 2</b>). Diese alternative Definition umfasst das Vorhandensein mind. eines der obigen Kriterien 1) bis 4) oder mind. zwei der obigen Kriterien 5) bis 10). Die Ergebnisse dieser „strengerer“ Definition wurden im Dossier des pU nicht herangezogen, sind jedoch im Studienbericht enthalten.</p> <p>In beiden Studien waren laut Studienbericht Analysen zur Dauer bis zur ersten jedweden pulmonalen Exazerbation, ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt und pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v.-Antibiotikagabe als Endpunkt geplant. Dabei wurden jeweils die Anzahl der Patienten ohne Ereignis pro Zeitintervall (0–5 Tage, 16–56 Tage, 57–112 Tage, 113–168 Tage) dargestellt. Zudem wurde in beiden Studien die mittlere Anzahl an Tagen mit einer pulmonalen Exazerbation abgebildet. Die Anzahl der Tage wurde dabei standardisiert auf ein 168-Tages-Intervall gemäß der folgenden Formel berechnet: <math>\text{standardisierte Tage mit Exazerbation} = (168 \times \text{Tage gesamt mit Exazerbationen}) / \text{Studiendauer}</math></p>
<b>Bewertung</b>	<p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, sind als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>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 [8]. Eine klinische Relevanzschwelle wurde nicht angegeben. Es kann allerdings angenommen werden, dass jede Verhinderung einer pulmonalen</p>

<b>Morbidität</b>	
	Exazerbation im Sinne dieser Definition als patientenrelevant anzusehen ist.
<b>Endpunkt</b>	<b>CF-assoziierte Komplikationen</b>
<b>Operationalisierung</b>	Im Rahmen der Studie 110 wurde das Auftreten CF-assoziiierter Komplikationen als Endpunkt definiert. Dies betraf die Erfassung einer Pankreatitis und/oder eines distalen intestinalen Obstruktions-Syndroms (DIOS).
<b>Bewertung</b>	Das Auftreten einer Pankreatitis wie auch eines DIOS wird als CF-spezifische und patientenrelevante Komplikation eingeschätzt. Daher wird dieser Endpunkt ergänzend in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Dieser Endpunkt wurde nur in Studie 110 erhoben.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Erwachsene Patienten füllten den „CFQ-R-Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und</li> <li>• 3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome (Domäne [„Atmungssystem“], Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).</li> </ul> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p>
<b>Bewertung</b>	<p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Der CFQ-R ist ein kombinierter generisch-krankheitsspezifischer Fragebogen und erfasst die LQ-Dimensionen physikalische Funktion, Rolle, Energie, Emotionen, Performance in der Schule, soziale Limitationen, Körperbild, Schamgefühl, Essverhalten und Krankheitslast sowie die Symptome Gewicht, Atembeschwerden und Verdauungsstörungen. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der jeweils letzten zwei Wochen. Die Anzahl der abgefragten Items hängt von der Fragebogenversion ab und liegt zwischen 35 und 50. Es liegen Versionen für Kinder von 6–13 J. (Interviewerformat bis 11 J., selbstberichtet bis 13 J.), Teenager/Erwachsene ab 14. J., Eltern für Kinder von 6–13 J. und Eltern für Kinder im Vorschulalter vor. Die Ausprägung wird auf einer vierstufigen Skala erfasst. Je höher der Score, desto besser wird die Lebensqualität eingeschätzt. Die Interpretation der Ergebnisse setzt eine korrespondierende Änderung in einem klinisch relevanten Endpunkt voraus (ankerbasierte Methode der Bestimmung der</p>

<b>Lebensqualität</b>	
	<p>MID, s. u.).</p> <p>Der Einschätzung des pU kann grundsätzlich gefolgt werden. Der Fragebogen wurde auch für Patienten in Deutschland validiert. Die EMA-Leitlinie hält die Erfassung der Lebensqualität allerdings vor allem in Langzeitstudien (Mindestlaufzeit 3–6 Monate) für aussagekräftig.</p> <p>Der pU gibt an, dass in der Literatur eine Differenz von 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ des CFQ-R als MCID gesehen wird. Diese Aussage wird auf die Quelle von Quittner et al. (2009) gestützt, bei der anhand einer ankerbasierten (anchor-based) und zwei verteilungsbasierten (distribution-based) Methoden [0,5 SD und standard error of the mean (SEM)] die MCID ermittelt wird [21]. Als „Anker“ wurde dabei ein globaler ‘rating-of-change-questionnaire (GRCQ)’ verwendet. Eine Triangulation dieser Methoden bestimmte letztendlich die MCID.</p> <p>Die zugrunde liegenden Daten stammen aus zwei offenen Studien zur Therapie mit inhalierbarem Tobramycin über einen Zeitraum von 28 Tagen. Dabei wurden Patienten (Kinder zwischen 6 und 13 Jahren und Teenager/Erwachsene <math>\geq</math> 14 Jahren) mit CF und chronischer P.-aeruginosa-Atemwegsinfektion eingeschlossen. In der ersten Studie wurden Patienten mit Exazerbation, in der zweiten Studie Patienten mit stabiler Symptomatik eingeschlossen. Die Daten der zweiten Studie stammten aus einer Interimsanalyse. Die Studien wurden in den USA und in Australien durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse wird für weitere Studien die Nutzung einer MCID von 4 Punkten empfohlen. Limitationen sind: 1.) Die Studien beziehen sich auf CF-Patienten mit chronischen P.-aeruginosa-Atemwegsinfektionen mit stabiler respiratorischer Symptomatik; 2.) die MCID ist abhängig von anderen Faktoren wie u. a. Schwere der Erkrankung oder auch Zielpopulation und kann demnach variieren; 3.) die Population der Erwachsenen in dieser Quelle (Patienten gelten hier jedoch ab 14 Jahre als erwachsen) ist schwerer erkrankt als die Patienten in der vorliegenden Studie 110 (z. B. hinsichtlich FEV1%).</p> <p>Die Übertragbarkeit der angegebenen MCID bei stabilem 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>
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen</b>
<b>Operationalisierung</b>	Siehe Operationalisierung bei dem Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in den respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“. Dieser Endpunkt wurde nur in der Studie 110 erhoben.
<b>Bewertung</b>	<p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Siehe Ausführungen bei dem Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in den respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“. Eine klinische Relevanzschwelle wurde für die nicht-respiratorischen Domänen des Fragebogens nicht angegeben. Der pU hat jedoch ergänzende Hedges’ g berechnet, um die klinische Relevanz von Veränderungen einschätzen zu können.</p>

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>UE:</b> Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p><b>schwerwiegende UE:</b> Anteil der Patienten, für die mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• stationäre Krankenhausaufnahme</li> <li>• Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts</li> <li>• bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler</li> <li>• klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)</li> <li>• Tod</li> </ul> <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (siehe hierzu separaten Endpunkt zur Mortalität).</p> <p><b>UE, die zum Studienabbruch führten:</b> Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) mit anschließendem Studienabbruch bis Woche 24 gemeldet wurde.</p> <p><b>Am häufigsten berichtete UE:</b> In <b>Studie 110</b> betraf dies den Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE der häufigsten System Organ Classes (SOC) nach MedDRA, Version 15.1, im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Dargestellt werden diejenigen SOC, deren Anteil in mindestens einem Studienarm 15 % oder mehr beträgt, sowie diejenigen Preferred Terms (PT), deren Anteil in mindestens einem Studienarm 10 % oder mehr beträgt.</p> <p>In <b>Studie 108 Teil B</b> bezog sich dies auf den Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE des häufigsten PT nach MedDRA, Version 15.1, im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Dargestellt werden diejenigen PTs, deren Anteil in mindestens einem Dosierungs-Stratum 15 % oder mehr beträgt.</p>
<b>Bewertung</b>	<p>Die <u>Operationalisierung</u> der Sicherheitsendpunkte ist nachvollziehbar.</p> <p>Durch die Herausrechnung der Todesfälle und Betrachtung derer 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

### Studie 108

Die Analyse der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Diese beinhaltete alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

In der Studie wurden für dichotome Endpunkte die Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignissen aufgeführt sowie ggf. Ereignisraten pro Zeitintervall. Kontinuierliche Endpunkte wurden anhand der (deskriptiven) prozentualen/absoluten Änderungen (inklusive Standardabweichung) zwischen Studienbeginn und Studienende berichtet. Time-to-Event-Endpunkte wurden mittels der Raten ereignisfreier Patienten pro Zeitintervall dargestellt. Die Studie beinhaltet zwei Dosierungsstrata, die Darstellung der Effektschätzer erfolgt pro Stratum sowie gepoolt für beide Dosierungen.

Für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte aus der Studie 108 hinsichtlich einer Veränderung des BMI (z-Wert) und der Anzahl an Patienten mit den am häufigsten berichteten UE über 24 Wochen waren Subgruppenanalysen a priori im SAP geplant. Diese betrafen das Alter (2 Jahre/3 Jahre/> 3 Jahre); den FEV1% bei Baseline (< 70 %/≥ 70 % bis ≤ 90 %/> 90 %); das Geschlecht (männlich/weiblich) und die Region (Nordamerika/Europa). Nach Angaben des pU wurde eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren aus medizinischen und statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet. Wegen des Charakters der verfügbaren Evidenz (nicht-vergleichende Studie) sowie der geringen Patientenanzahl dieser Studie in der pädiatrischen Zielpopulation hat der pU über die im Studienbericht dargestellten Analysen hinausgehende Sensitivitätsanalysen als nicht zielführend eingeschätzt und daher keine durchgeführt.

### Studie 110

Insgesamt waren vier Analysepopulationen im SAP (Version 2.0, Stand November 2013) definiert.

#### Wirksamkeit:

- Full Analysis Set (FAS): Die Primäranalyse erfolgte basierend auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
- Complete Case Set (CCS): Diese Population umfasst alle Patienten der FAS-Population, die die 24-wöchige Behandlungsphase vollständig durchlaufen hatten.
- Per Protokoll Population (PPS): Umfasste alle Patienten des FAS ohne schwerwiegende Protokollverletzungen.

#### Sicherheit:

- Safety Set (Sicherheitspopulation): Umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Allgemein wurden in der Studie Patienten ab einem Alter von 6 Jahren eingeschlossen. A priori geplante Subgruppenanalysen nach dem Alter zeigten jedoch, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten unter 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen nicht

erwiesen ist. Ivacaftor ist daher ausschließlich für Patienten  $\geq 18$  Jahre zugelassen worden. Dementsprechend wurden vom pU in seinem Dossier ausschließlich die Ergebnisse der  $\geq 18$ -Jährigen dargestellt (inklusive Ergebnisse von post-hoc durchgeführten Zusatzauswertungen). Diese Population wurde als Full Analysis Subset (FASS) bezeichnet. Die angegebene Anzahl der randomisierten Patienten  $\geq 18$  Jahre ist daher nach Angaben des pU identisch mit der Teilmenge der Patienten  $\geq 18$  Jahre des FAS der Studie, welches seinerseits identisch ist mit der Sicherheitspopulation.

Als Effektschätzer wurden für dichotome Endpunkte das Relative Risiko (RR) inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) und des p-Werts berechnet. Nach Angaben aus den Studienunterlagen wurden kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden und für die individuelle Relevanzschwellen bekannt waren, dichotomisiert und analog mittels RR ausgewertet. Kontinuierliche Endpunkte, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorlagen, wurden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-KI) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins geeigneter Relevanzschwellen auf Gruppenebene wurden für solche Endpunkte die Ergebnisse mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95%-KI) als Schätzer für die Effektstärke dargestellt. Dabei richtete sich der pU nach den Vorgaben der IQWiG-Methodik [13]. Dabei gilt als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels linearer gemischter Modelle oder gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (Mixed Models for Repeated Measurements, MMRM) ausgewertet. Welches Verfahren jeweils zur Anwendung kam, wurde vorab in den endpunktspezifischen Operationalisierungen definiert. Für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte waren dies folgende Verfahren:

- Die Endpunkte der Veränderung des FEV1%, der Domäne ‚Atmungssystem‘ bzw. der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R wurden mittels der MMRM-Methode analysiert. Dabei galten Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung $\times$ Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Baseline FEV1% und Baseline CFQ-R-Score.
- Der Endpunkt einer Veränderung des BMI wurde mittels eines gemischten linearen Modells analysiert: Behandlung als fester Effekt; Studienzeitpunkt als zufällige Effekte; nach Baseline FEV1% und Behandlung $\times$ Studienzeitpunkt adjustiert. Damit tragen alle im Studienverlauf von 24 Wochen gemessenen Körpergewichte zu dem ermittelten Ergebnis der BMI-Veränderungsrate bei.
- Die Dauer pulmonaler Exazerbationen als kontinuierlicher Endpunkt wurde mittels des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummentests ausgewertet.
- Für Endpunkte, die über die Zeit mittels Time-To-Event-Analysen ausgewertet wurden, wurden als Effektschätzer Hazard Ratios (HR) mit 95%-KI und p-Werten berichtet, sofern in allen Studienarmen jeweils mindestens fünf Ereignisse aufgetreten waren.

Insgesamt ist das Kollektiv der erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) bereits als eine Subgruppe der a priori geplanten Gesamtstudienpopulation zu betrachten. Innerhalb der Zielpopulation wurden in den Studienunterlagen weitere Subgruppenanalysen für folgende, in

der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte dargestellt: Zur Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R die Subgruppe bezüglich des Poly-T-Status (5T/7T) und für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) die Subgruppen: Poly-T-Status (5T/7T); Geschlecht (männlich/weiblich); FEV1% bei Baseline (< 70 %/≥ 70 bis ≤ 90 %/> 90 %); Region (Nordamerika/EU) und Infektionsstatus *P. aeruginosa* bei Baseline (ja nein).

Diese Subgruppenanalysen waren a priori im SAP, zumindest für das Gesamtstudienkollektiv (inklusive Patienten < 18 Jahren), geplant. Erforderliche ergänzende Analysen für die Subgruppe der ≥ 18-Jährigen wurden vom pU post hoc im Rahmen der Erstellung des Dossiers durchgeführt.

Nach Angaben des pU entspricht die Darstellung der Ergebnisse nach Region einer länderspezifischen Darstellung, da die eingeschlossene Studie ausschließlich in UK und USA durchgeführt wurde. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren wird vom pU aus medizinischen und statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet.

Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Dabei wird, basierend auf der Methodik des IQWiG, bei einem p-Wert < 0,05 ein Beleg und bei  $0,05 \leq p < 0,20$  ein Hinweis auf Effektmodifikation angenommen [13]. Die Interaktionstests wurden anhand der adjustierten Mittelwertsdifferenzen und deren Standardabweichungen berechnet. Die Analyse erfolgte mit Hilfe der Software Comprehensive Meta Analysis (Biostat™, USA), Version 2.2.064. In Fällen, bei denen aufgrund zu geringer Fallzahl in mindestens einer Subgruppe die Modellierung adjustierter Effektschätzer nicht möglich war, wurden vom pU stattdessen die nicht-adjustierten Schätzer berichtet. Auf die Angabe eines Interaktionstests wurde in diesen Fällen verzichtet.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der primären MMRM-Analyse bezüglich des Effekts fehlender Daten wurden für den primären Studienendpunkt (FEV1%) zusätzlich zwei weitere Analysemethoden angewendet:

Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch

- Für Patienten, die die Studie abbrechen, werden die FEV1%-Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Dies kam zur Anwendung bei folgenden Abbruchgründen: UE, Non-Compliance bei der Studiendurchführung, Tod, Entscheidung durch den Behandler oder Gabe von nicht protokollgemäßer Medikation. Patienten, die die Studie aus anderen Gründen abgebrochen haben, wurden die fehlenden Werte gemäß dem LOCF-Prinzip (last observation carried forward) fortgeschrieben.

Pattern mixture analysis (PMM) für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (missing pattern)

Nach Angaben des pU wurden keine darüber hinausgehenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da die anderen dargestellten Analysen nur geringfügige Modellvoraussetzungen erfordern und außerdem der Stichprobenumfang gering war.



Insgesamt bestätigten beide Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der primären MMRM-Analyse. Ergebnisse zur Wirksamkeit und den Nebenwirkungen, basierend auf der primären Analyse (zutreffend für Studie 110), sind in Abschnitt 2.6 dargestellt.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Allgemeine Angaben

#### Studie 108

Insgesamt wurden acht von den neun Patienten aus Studienteil A in den Studienteil B eingeschlossen. Von insgesamt 37 gescreenten Patienten bildeten 34 Patienten die Sicherheitspopulation. 33 Patienten durchliefen vollständig die 24-wöchige Behandlungsperiode. Ein Studienteilnehmer in der 50-mg-Ivacaftorgruppe brach die Studie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Aus demselben Grund beendete ebenso ein Patient die Follow-up-Visite nicht. Weitere Angaben sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

*Tabelle 14: Allgemeine Angaben zur Studie 108 (Sicherheitspopulation)*

<b>Studie</b>	<b>IVA 50 mg</b>	<b>IVA 75 mg</b>	<b>Total</b>
Gescreente Patienten, n			37
Sicherheitspopulation, n	10	24	34
Nie eingeschlossen, n			3
<b>Letzte Studienvisite beendet, n (%)</b>			
Tag 1	0	0	0
Woche 2	1 (10)	0	1 (2,9)
Woche 4, 8, 12, 16, 20	0	0	0
Woche 24	9 (90)	24 (100)	33 (97,1)
Dosierung über den vollständigen Behandlungszeitraum erhalten, n (%)	9 (90)	24 (100)	33 (97,1)
<b>Mediane Behandlungsdauer Tage</b>			
n	10	24	34
Mittelwert (SD)	156,4 (48,9)	169,4 (2,64)	165,6 (26,33)
Median (Min; Max)	170 (18;184)	169 (161;175)	169 (18;184)
<b>Behandlungsdauer, Klassifikation (in Wochen), n (%)</b>			
0 bis < 2	0	0	0
2 bis < 4	1 (10)	0	1 (2,9)
4 bis < 8	0	0	0
8 bis < 12	0	0	0
12 bis < 16	0	0	0
16 bis < 24	2 (20)	2 (8,3)	4 (11,8)
≥ 24	7 (70)	22 (91,7)	29 (85,3)
<b>Vollständige Behandlungsperiode nicht beendet, n (%)<sup>1)</sup></b>			
aufgrund von UE, n (%)	1 (10)	0	1 (2,9)
weitere, n (%)	0	0	0
<b>Follow-up-Visite beendet, n (%)</b>	9 (90)	24 (100)	33 (97,1)

Studie	IVA 50 mg	IVA 75 mg	Total
<b>Follow-up-Visite nicht beendet, n (%)</b>	1 (10)	0	1 (2,9)
aufgrund von UE, n (%)	1 (10)	0	0
weitere, n (%)	0	0	0

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten insgesamt; Min = Minimum; Max = Maximum; SD = Standardabweichung; UE = unerwünschtes Ereignis; mg = Milligramm

Insgesamt waren neun Patienten in einem Alter von 2 Jahren, 11 Patienten in einem Alter von 3 Jahren und 14 Patienten zwischen 4–5 Jahre alt. Alle Kinder waren Kaukasier. Die Studienpatienten kamen größtenteils aus der Region Nordamerika und trugen eine G551D-CFTR-Mutation. Weitere demographische Charakteristika zwischen den beiden Dosierungsgruppen waren insgesamt vergleichbar, mit Ausnahme folgender Punkte:

- Bei einer insgesamt größeren Anzahl an Männern in der Studie lag der Anteil an männlichen Patienten unter Ivacaftor 75 mg höher im Vergleich zur Ivacaftor-50-mg-Gruppe (91,7 % vs. 60 %).
- Lediglich drei Patienten in der Ivacaftor-50-mg-Gruppe wiesen spirometrische Werte zu Beginn der Studie auf. In der Ivacaftor-75-mg-Gruppe lagen hingegen für alle Patienten – wenn auch stark variierende – Ausgangswerte vor.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 108 zu Baseline

	Ivacaftor (N=34)		
	Ivacaftor 50 mg (N=10)	Ivacaftor 75 mg (N=24)	Total (N=34)
<i>Alter in Jahren</i>			
Mittelwert	2,3	3,6	3,2
SD	0,48	0,82	0,96
Median	2	4	3
Minimum	2	2	2
Maximum	3	5	5
<i>Kategorien, n (%)</i>			
2	7 (70)	2 (8,3)	9 (26,5)
3	3 (30)	8 (33,3)	11 (32,4)
4–5	0	14 (58,3)	14 (41,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
Männlich	6 (60)	22 (91,7)	28 (82,4)
Weiblich	4 (40)	2 (8,3)	6 (17,6)
<i>Ethnie, n (%)</i>			
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (10)	0	1 (2,9)
andere	9 (90)	24 (100)	33 (97,1)
<i>Abstammung, n (%)</i>			
kaukasisch	10 (100)	24 (100)	34 (100)
andere	0	0	0
<i>Region, n (%)</i>			
Nordamerika	9 (90)	17 (70,8)	26 (76,5)
Europa	1 (10)	7 (29,2)	8 (23,5)

	Ivacaftor (N=34)		
	Ivacaftor 50 mg (N=10)	Ivacaftor 75 mg (N=24)	Total (N=34)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mittelwert ± SD / Median Mittelwert z-Score ± SD, Median	15,8 ± 0,7 / 15,7 -0,2 ± 0,6 / -0,1	16,1 ± 1,1 / 15,9 0,3 ± 0,8 / 0,4	16 ± 1,0 / 15,9 0,1 ± 0,8 / 0,1
<i>Körpergewicht (kg)</i> Mittelwert ± SD / Median Mittelwert z-Score ± SD, Median	12,5 ± 1,0 / 12,8 -0,9 ± 0,4 / -1,0	16,8 ± 1,8 / 16,3 0,1 ± 0,8 / 0,2	15,5 ± 2,5 / 15,8 -0,2 ± 0,8 / -0,3
<i>Körpergröße (cm)</i> Mittelwert ± SD / Median Mittelwert z-Score ± SD, Median	89,0 ± 4,1 / 89,5 -0,9 ± 0,8 / -0,8	102,3 ± 6,4 / 102 -0,1 ± 0,7 / -0,2	98,4 ± 8,4 / 99 -0,3 ± 0,82 / -0,3
<i>FEV1%</i> n Mittelwert SD [%] Median Minimum Maximum	3 91,6 11,5 94,3 79 101,6	17 87 17,8 83,3 44,4 117,2	20 87,7 16,8 86,5 44,4 117,2
<i>FEV1%, n (%)</i> < 70 % ≥ 70 % bis ≤ 90 % > 90 % Unbekannt / nicht gemessen	0 1 (10) 2 (20) 0	2 (8,3) 8 (33,3) 7 (29,2) 0	2 (5,9) 9 (26,5) 9 (26,5) 0
<i>Schweißchlorid, [mmol/l]</i> n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	8 93,1 15 99,3 66 107	22 99,6 13,6 101 75 121	30 97,9 14,0 100 66 121
<i>Fäkale Elastase-1 [µg/g], n (%)</i> < 200 ≥ 200 unbekannt	5 (50) 0 5 (50)	21 (87,5) 1 (4,2) 2 (8,3)	26 (76,5) 1 (2,9) 7 (20,6)
<i>Genotyp, n (%)</i> G551D/DEL508 G551D/1471DELA G551D/1717-1G>A G551D/3905INST G551D/394DELTT G551D/G551D G551D/R117H S549N/DEL508 S549N/R553X	7 (70) 0 1 (10) 1 (10) 0 1 (10) 0 0 0 0	19 (79,2) 1 (4,2) 0 0 1 (4,2) 0 1 (4,2) 1 (4,2) 1 (4,2) 1 (4,2)	26 (76,5) 1 (2,9) 1 (2,9) 1 (2,9) 1 (2,9) 1 (2,9) 1 (2,9) 1 (2,9) 1 (2,9) 1 (2,9)
<b>Begleitende Therapie bei mind. 15 % der Patienten in einem der Dosierungsarme<sup>1</sup>, n (%)</b>			
<b>Jegliche Begleitmedikation</b>	<b>10 (100)</b>	<b>24 (100)</b>	<b>34 (100)</b>
<i>Pankreatin</i>	5 (50)	20 (83,3)	25 (73,5)
<i>Salbutamol</i>	8 (80)	14 (58,3)	22 (64,7)

	Ivacaftor (N=34)		
	Ivacaftor 50 mg (N=10)	Ivacaftor 75 mg (N=24)	Total (N=34)
<i>Dornase alfa</i>	5 (50)	15 (62,5)	20 (58,8)
<i>Natriumchlorid</i>	4 (40)	14 (58,3)	18 (52,9)
<i>Vitamine NOS mit Zink</i>	6 (60)	9 (37,5)	15 (44,1)
<i>Paracetamol</i>	6 (60)	6 (25)	12 (35,3)
<i>Macrogol</i>	2 (20)	8 (33,3)	10 (29,4)
<i>Omeprazol</i>	4 (40)	6 (25)	10 (29,4)
<i>Amoxicillin</i>	6 (60)	4 (16,7)	10 (29,4)
<i>Pancrelipase</i>	5 (50)	4 (16,7)	9 (26,5)
<i>Bactrim</i>	3 (30)	6 (25)	9 (26,5)
<i>Multivitamine mit Mineralien</i>	2 (20)	7 (29,2)	9 (26,5)
<i>Vitamine NOS</i>	3 (30)	6 (25)	9 (26,5)
<i>Fluticason</i>	0	8 (33,3)	8 (23,5)
<i>Amoxi/clavulanico</i>	1 (10)	6 (25)	7 (20,6)
<i>Flucloxacillin</i>	0	6 (25)	6 (17,6)
<i>Tocopherol</i>	1 (10)	5 (20,8)	6 (17,6)
<i>Lansoprazol</i>	1 (10)	5 (20,8)	6 (17,6)
<i>Grippeimpfung</i>	2 (20)	4 (16,7)	6 (17,6)
<i>Ibuprofen</i>	2 (20)	3 (12,5)	5 (14,7)
<i>Cetirizin</i>	1 (10)	4 (16,7)	5 (14,7)
<i>Colistin</i>	3 (30)	1 (4,2)	4 (11,8)
<i>Ursodesoxycholsäure</i>	2 (20)	2 (8,3)	4 (11,8)
<i>Tobramycin</i>	3 (30)	1 (4,2)	4 (11,8)
<i>Cefalexin</i>	3 (30)	1 (4,2)	4 (11,8)
<i>Ceftazidim</i>	2 (20)	2 (8,3)	4 (11,8)
<i>Vitacitrol</i>	2 (20)	0	2 (5,9)
<i>Prednison</i>	2 (20)	0	2 (5,9)

1) Nach der WHO-Klassifikation

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, SD = Standardabweichung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtanzahl Patienten

Insgesamt wurden für die Erkrankung typische Begleitmedikationen eingenommen. Dazu gehörte insbesondere der Gebrauch von Pankreatin, Salbutamol, Dornase alfa und Natriumchlorid (jeweils bei > 50 % der Patienten in beiden Dosierungen) (siehe Tabelle 15).

### Studie 110

Von 108 gescreenten Patienten wurden 70 Patienten randomisiert (34 in den Ivacaftor-Arm vs. 36 in den Placebo-Arm). Vier Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und 2 Patienten unter Placebo wurden ausgeschlossen aufgrund schwerer Protokollverletzungen. Die relevante Analysepopulation der Patienten über 18 Jahre (FASS) umfasste insgesamt 50 Patienten (24 unter Ivacaftor und 26 unter Placebo) (siehe Tabelle 16). Weitere Angaben zur Population der über 18-jährigen sind den Unterlagen nicht zu entnehmen.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben zur Studie 110

Studie	IVA	Placebo	Total
Gescreente Patienten, n			108
Alle randomisierten Patienten, n	34	36	70
Full Analysis Set (FAS), n	34	35 <sup>1)</sup>	69
Full Analysis Subset (FASS), n	24	26	50
Sicherheitspopulation (Safety Set), n	34	35	69
Complete Case Set (CCS), n	30	31	61
Per Protokoll Population (PPS), n	30	33	63
Patienten, die nie eine Dosis erhalten haben, n			39

**Erläuterungen:** Prozentwerte wurden relativ zur Anzahl an Patienten in der FAS berechnet.

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
- Full Analysis Subset (FASS): Patienten  $\geq 18$  Jahre
- Sicherheitspopulation (Safety Set): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
- CCS: Alle Patienten der FAS, die die komplette Behandlungsperiode von 24 Wochen durchlaufen/beendet hatten
- PPS: Alle Patienten der FAS ohne schwerwiegende Protokollverletzungen

<sup>1)</sup> Ein Patient wurde zwar randomisiert, erhielt aber im Nachgang keine Dosierung.

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set; FASS = Full Analysis Subset; PPS = Per Protocol Set; CCS = Complete Case Set; IVA = Ivacaftor; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; n = Anzahl Patienten

Insgesamt waren die Baselinecharakteristika der Patienten  $\geq 18$  Jahre in beiden Studienarmen vergleichbar. Es zeigte sich im Placebo-Arm ein geringfügig höherer Anteil an weiblichen Patienten. Zudem waren die Patienten unter Placebo im Mittel ca. 3 Jahre älter verglichen zu den Patienten im Ivacaftor-Arm. Die durchschnittlichen Lungenfunktionswerte und der BMI waren leicht höher bei Patienten in der Ivacaftor-Gruppe. Alle Patienten waren kaukasischer Abstammung. Unter Placebo lag der Anteil der Patienten mit Poly-T-Status 5T sowie mit einer nachgewiesenen P.-aeruginosa-Infektion jeweils um ca. 10 Prozentpunkte höher verglichen zum Ivacaftor-Arm.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation  $\geq 18$  Jahre in Studie 110 zu Baseline

Studie 110	Ivacaftor N=24	Placebo N=26
<i>Alter in Jahren, n (%)</i>		
Mittelwert	37,5	40,6
SD	12,1	12,6
Median	36,5	41,5
Minimum	18	18
Maximum	55	68
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	11 (45,8)	10 (38,5)
Weiblich	13 (54,2)	16 (61,5)
<i>Ethnie, n (%)</i>		
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (4,2)	0
andere	23 (95,8)	26 (100)
<i>Abstammung, n (%)</i>		

<b>Studie 110</b>	<b>Ivacaftor N=24</b>	<b>Placebo N=26</b>
kaukasisch andere	24 (100) 0	26 (100) 0
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa	16 (66,7) 8 (33,3)	21 (80,8) 5 (19,2)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mittelwert ± SD / Median	26,9 ± 5,2 / 25,7	24,9 ± 5,7 / 24,6
<i>Körpergewicht (kg)</i> Mittelwert ± SD / Median	77,9 ± 16,7 / 75,5	71,7 ± 22,5 / 69
<i>Körpergröße (cm)</i> Mittelwert ± SD / Median	170,1 ± 12,1 / 166,5	168,3 ± 9,7 / 167
<i>FEV1%</i> n Mittelwert SD [%] Median Minimum Maximum	24 67 15,4 67,7 32,5 92,6	26 62,2 14,4 64,8 37,4 85,8
<i>FEV1%, n (%)</i> < 70 % ≥ 70 % bis ≤ 90 % > 90 %	13 (54,2) 10 (41,7) 1 (4,2)	15 (57,7) 11 (42,3) 0
<i>Schweißchlorid, [mmol/l]</i> n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	23 69,3 24,1 74 23,3 120	26 73 17,3 78,4 35,5 102,3
<i>Fäkale Elastase-1 [µg/g], n (%)</i> < 200 ≥ 200 unbekannt	2 (8,3) 22 (91,7) 0	5 (19,2) 20 (76,9) 1 (3,8)
<i>Genotyp, n (%)</i> R117H/3659DELC R117H/621+1G>T R117H/F508DEL R117H/DELTA I507 R117H/E60X R117H/G103X R117H/G542X R117H/R117H R117H/R553X R117H/R560T R117H/S341P R117H/unbekannt R117H/W1282X	0 1 (4,2) 19 (79,2) 1 (4,2) 0 0 1 (4,2) 1 (4,2) 0 1 (4,2) 0 0 0 0	1 (3,8) 0 19 (73,1) 0 1 (3,8) 1 (3,8) 0 0 1 (3,8) 0 1 (3,8) 1 (3,8) 1 (3,8)

<b>Studie 110</b>	<b>Ivacaftor N=24</b>	<b>Placebo N=26</b>
<i>T-Status<sup>1</sup> auf dem R117H-Allel, n (%)</i>		
5T	17 (70,8)	21 (80,8)
7T	6 (25)	4 (15,4)
unbekannt	1 (4,2)	1 (3,8)
<i>P.-aeruginosa-Infektion, n (%)</i>		
ja	14 (58,3)	18 (69,2)
nein	10 (41,7)	8 (30,8)
<b>Begleitende Therapie bei mind. 15 % der Patienten in einem der Behandlungsarme, n (%)<sup>2), 3)</sup></b>		
<b>Jegliche Begleitmedikation</b>	<b>34 (100)</b>	<b>35 (100)</b>
<i>Salbutamol</i>	22 (64,7)	28 (80,0)
<i>Dornase Alfa</i>	21 (61,8)	23 (65,7)
<i>Azithromycin</i>	14 (41,2)	18 (51,4)
<i>Multivitamin, Kombinationen</i>	13 (38,2)	10 (28,6)
<i>Fluticason</i>	9 (26,5)	10 (28,6)
<i>Paracetamol</i>	4 (11,8)	13 (37,1)
<i>Tobramycin</i>	7 (20,6)	9 (25,7)
<i>Colecalciferol</i>	7 (20,6)	7 (20)
<i>Ibuprofen</i>	9 (26,5)	5 (14,3)
<i>Seretid</i>	7 (20,6)	7 (20)
<i>Omeprazol</i>	4 (11,8)	9 (25,7)
<i>Cetirizin</i>	3 (8,8)	9 (25,7)
<i>Ciprofloxacin</i>	7 (20,6)	5 (14,3)
<i>Aztreonam- Lysinat</i>	4 (11,8)	6 (17,1)
<i>Budesonid w/Formoterol</i>	4 (11,8)	6 (17,1)
<i>Colistin</i>	1 (2,9)	6 (17,1)
<i>Doxycyclin</i>	2 (5,9)	6 (17,1)
<i>Levofloxacin</i>	2 (5,9)	6 (17,1)
<i>Pankreatin</i>	1 (2,9)	7 (20)

1 Der Poly-T-Status setzt sich zusammen aus bestätigten Laborergebnissen bzw. abgeleiteten Poly-T-Ergebnissen anhand des konkret vorliegenden Genotyps in Fällen, für die kein bestätigtes Laborergebnis vorlag.

2) Nach der WHO-Klassifikation

3) Daten beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der Studie. Separate Angaben zu Patienten  $\geq 18$  Jahre liegen nicht vor.

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care, SD = Standardabweichung, BMI = Body Mass Index, FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

Es liegen lediglich Angaben zur Gesamtstudienpopulation vor. Eine separate Darstellung der Begleitmedikationen für Patienten ab 18 Jahren ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Bei Betrachtung der berichteten Begleitmedikationen im Gesamtkollektiv handelt es sich insgesamt um typische Arzneimittel, die zum Management der CF gegeben werden. Diese waren zum größten Teil zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Unterschiede wurden insbesondere in der Einnahme von Paracetamol (Placebo: 37,1 % vs. Ivacaftor: 11,8 %) und Pankreatin (Placebo: 20,0 % vs. Ivacaftor: 2,9 %) beobachtet (siehe Tabelle 17).

## 2.6.2 Mortalität

Sowohl in Studie 108 als auch in Studie 110 traten keine Todesfälle auf.

## 2.6.3 Morbidität

### Endpunkt: CF-assozierte Komplikationen zu Woche 24

Es traten in Studie 110 keine CF-assozierten Komplikationen auf.

### Endpunkt: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24

#### Studie 110

Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivacaftor zu Woche 24 verglichen mit Placebo ( $p=0,012$ ). Die adjustierte Differenz der absoluten Änderungen über alle Messpunkte lag bei ca. 5 % (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24 (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)

Dosierung	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Änderung über 24 Wochen <sup>1)</sup>
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	LS Mittelwert (SE)	Differenz IVA vs. Placebo [95%-KI] p-Wert
IVA	24	67,03	21	73,35	4,51 (1,36)	4,96 [1,15;8,78] p=0,012
Placebo	26	62,21	23	63,49	-0,46 (1,31)	

<sup>1)</sup> MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, BehandlungxStudienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV1% adjustiert

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements; LS = Least-Square

Die vom pU durchgeführten Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte der Lungenfunktion zeigen einen Vorteil unter Ivacaftor gegenüber Placebo. Die Ausprägung des beobachteten Effektes variierte jedoch je nach verwendetem Schwellenwert. Für die Schwellenwerte 3,5%, 5 % und 7,5 % sind die Unterschiede statistisch signifikant. Das RR der Responderaten erreichten dabei Werte von knapp 3 (Schwellenwert 3,5 %) bis hin zu ca. 9 (Schwellenwert 7,5 %). Über die Hälfte der Patienten überschritt unter Ivacaftor einen Schwellenwert einer Verbesserung von 5 %; ca. ein Drittel aller Patienten verbesserte sich um mehr als 7,5 %. Beim dem Schwellenwert 10 % konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (siehe Tabelle 19).



Tabelle 19: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV1%) nach 24 Wochen (Studie 110; Population ≥ 18 Jahre)

Anzahl der Patienten in der Analyse, N		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert <sup>1)</sup>
IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
<b>Absolute Veränderungen Schwellenwert: &lt; 3,5 % vs. ≥ 3,5 %</b>				
24	26	13 (54,2)	5 (19,2)	2,82 [1,18;6,72], p=0,020
<b>Absolute Veränderungen Schwellenwert: &lt; 5% vs. ≥ 5 %</b>				
24	26	13 (54,2)	4 (15,4)	3,52 [1,33;9,32], p=0,011
<b>Absolute Veränderungen Schwellenwert: &lt; 7,5 % vs. ≥ 7,5 %</b>				
24	26	8 (33,3)	1 (3,8)	8,67 [1,17;64,26], p=0,035
<b>Absolute Veränderungen Schwellenwert: &lt; 10 % vs. ≥ 10 %</b>				
24	26	5 (20,8)	1 (3,8)	5,42 [0,68;43,10], p=0,110

1) Im Studienbericht finden sich ausschließlich p-Werte. Bei den RR handelt es sich um post-hoc-Berechnungen des pU, die ergänzend im Dossier dargestellt wurden.

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

## Endpunkt: Veränderung des BMI zu Woche 24

### Studie 108

Insgesamt zeigte sich sowohl in der gepoolten Analyse als auch in beiden Dosierungen eine statistisch signifikante mittlere Änderung im Vorher-Nachher-Vergleich des BMI-z-Score zugunsten einer Therapie mit Ivacaftor (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Veränderung des BMI zu Woche 24 (Studie 108; Sicherheitspopulation)

Dosierung	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung zu Baseline	
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD [95%-KI], p-Wert
<b>BMI-z-Score</b>						
IVA 50 mg	10	-0,23 ± 0,57	9	0,19 ± 0,48	9	0,46 ± 0,46 [0,11;0,81], p=0,0166
IVA 75 mg	24	0,28 ± 0,84	23	0,63 ± 0,75	23	0,34 ± 0,42 [0,16;0,52], p=0,0008
Total	34	0,13 ± 0,80	32	0,51 ± 0,71	32	0,37 ± 0,42 [0,22;0,52], p<0,0001
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>						
IVA 50 mg	10	15,79 ± 0,67	9	16,07 ± 0,55	9	0,33 ± 0,54 [-0,08;0,75], p=0,102

Dosierung	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung zu Baseline	
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD [95%-KI], p-Wert
IVA 75 mg	24	16,06 ± 1,15	23	16,40 ± 1,10	23	0,31 ± 0,55 [0,08;0,55], p=0,012
Total	34	15,98 ± 1,03	32	16,30 ± 0,98	32	0,32 ± 0,54 [0,13;0,51], p=0,002

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall

### Studie 110

Es zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen im BMI während des gesamten Studienverlaufs. Die mittleren Veränderungen bei beiden Studienarmen waren größtenteils vergleichbar (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Veränderung des BMI über 24 Wochen (Studie 110; Population ≥ 18 Jahre)

	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Änderung über 24 Wochen <sup>1)</sup>
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	LS Mittelwert (SE)	Differenz IVA vs. Placebo [95%-KI], p-Wert
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>						
IVA	24	26,89±5,23	21	26,56±3,24	0,53 (0,80)	0,31 [-1,90;2,51], p=0,785
Placebo	26	24,95±5,71	23	25,56±5,96	0,22 (0,78)	

<sup>1)</sup> Auswertung basierend auf einem gemischten linearen Modell: Behandlung als fester Effekt; Intercept, Studienzeitpunkt als zufällige Effekte; nach Baseline FEV1% und BehandlungxStudienzeitpunkt adjustiert. Dieses Modell bezieht alle Messwerte des Körpergewichts über 24 Wochen in die Analyse ein.

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall; SE = Standardfehler; LS = Least-Square

### **Endpunkt: Pulmonale Exazerbationen bis Woche 24**

In beiden Studien wurde das Auftreten sowie die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation erhoben. Dies betraf zudem die Erfassung pulmonaler Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten.

### Studie 108

Insgesamt trat nach 24 Wochen bei ca. 44 % aller Kinder mindestens eine Exazerbation unter Behandlung mit Ivacaftor auf. Seltener, bei ca. 6 % der Kinder, traten Exazerbationen auf, die zu einer Krankenhauseinweisung führten oder mit i.v.-Antibiotika behandelt werden mussten.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Exazerbation innerhalb von 24 Wochen zeigte sich, dass die aufgetretenen Exazerbationen relativ gleichverteilt über die unterschiedlichen Beobachtungsintervalle vorkamen. Hinsichtlich der mittleren Anzahl an Tagen mit einer Exazerbation unter Ivacaftor wurde eine durchschnittliche Dauer beider Dosierungen von insgesamt 18,95 Tagen beobachtet (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse zu den Endpunkten hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen (Studie 108; Sicherheitspopulation)

Dosierung	N	Studiendauer [in Tagen]	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	Anzahl Ereignisse, N (Ereignisse pro 24 Wochen je Patient)
<b>Anzahl der Patienten mit pulmonaler/n Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen<sup>1)</sup></b>				
<b>Jedwede pulmonale Exazerbation</b>				
IVA 50 mg	10	1,564	2 (20 %)	5 (0,54)
IVA 75 mg	24	4,067	13 (54,2 %)	30 (1,24)
Total	34	5,631	15 (44,1 %)	35 (1,04)
<b>Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung</b>				
IVA 50 mg	10	1,564	1 (10 %)	2 (0,21)
IVA 75 mg	24	4,067	1 (4,2 %)	2 (0,08)
Total	34	5,631	2 (5,9 %)	4 (0,12)
<b>Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v.-Antibiotikagabe</b>				
IVA 50 mg	10	1,564	1 (10 %)	3 (0,32)
IVA 75 mg	24	4,067	1 (4,2 %)	2 (0,08)
Total	34	5,631	2 (5,9 %)	5 (0,15)
Dosierung	Zeitintervall	Anzahl Patienten mit Ereignis, N	Anzahl zensierter Patienten, N	Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95-KI]
<b>Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>				
<b>Jedwede pulmonale Exazerbation</b>				
IVA 50 mg (n=10)	Tag 0–15	1	0	0,90 [0,47;0,99]
	Tag 16–56	0	1	0,90 [0,47;0,99]
	Tag 57–112	1	0	0,79 [0,38;0,94]
	Tag 113–168	0	2	0,79 [0,38;0,94]
IVA 75 mg (n=24)	Tag 0–15	0	0	1,00 [k.A.]
	Tag 16–56	5	0	0,79 [0,57;0,91]
	Tag 57–112	6	0	0,54 [0,33;0,71]
	Tag 113–168	2	3	0,45 [0,24;0,63]
Total (n=34)	Tag 0–15	1	0	0,97 [0,81;1,00]
	Tag 16–56	5	1	0,82 [0,65;0,92]
	Tag 57–112	7	0	0,61 [0,42;0,75]
	Tag 113–168	2	5	0,54 [0,35;0,69]

Dosierung	N	Studiendauer [in Tagen]	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	Anzahl Ereignisse, N (Ereignisse pro 24 Wochen je Patient)
<b>Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung<sup>1)</sup></b>				
IVA 50 mg (n=10)	Tag 0–15	1	0	0,90 [0,47;0,99]
	Tag 16–56	0	1	0,90 [0,47;0,99]
	Tag 57–112	0	0	0,90 [0,47;0,99]
	Tag 113–168	0	2	0,90 [0,47;0,99]
IVA 75 mg (n=24)	Tag 0–15	0	0	1,00 [k.A.]
	Tag 16–56	0	0	1,00 [k.A.]
	Tag 57–112	1	0	0,96 [0,74;0,99]
	Tag 113–168	0	5	0,96 [0,74;0,99]
Total (n=34)	Tag 0–15	1	0	0,97 [0,81;1,00]
	Tag 16–56	0	1	0,97 [0,81;1,00]
	Tag 57–112	1	0	0,94 [0,78;1,00]
	Tag 113–168	0	7	0,94 [0,78;1,00]
<b>Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v.-Antibiotikagabe<sup>1)</sup></b>				
IVA 50 mg (n=10)	Tag 0–15	1	0	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 16–56	0	1	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 57–112	0	0	0,900 [0,473;0,985]
	Tag 113–168	0	2	0,900 [0,473;0,985]
IVA 75 mg (n=24)	Tag 0–15	0	0	1,00 [k.A.]
	Tag 16–56	0	0	1,00 [k.A.]
	Tag 57–112	1	0	0,96 [0,74;0,99]
	Tag 113–168	0	5	0,96 [0,74;0,99]
Total (n=34)	Tag 0–15	1	0	0,97 [0,81;1,00]
	Tag 16–56	0	1	0,97 [0,81;1,00]
	Tag 57–112	1	0	0,94 [0,78;0,99]
	Tag 113–168	0	7	0,94 [0,78;0,99]
<b>Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen<sup>2)</sup></b>				
	<b>IVA 50 mg (N=10)</b>	<b>IVA 75 mg (N=24)</b>	<b>Total (34)</b>	
Mittelwert (SD)	11,4 (27,88)	22,09 (34,15)	18,95 (32,39)	
Median	0	9,74	0	
Spannweite	0–87	0–125,3	0–125,3	

<sup>1)</sup> Bezieht sich auf Definition 1 des Herstellers (siehe Tabelle 11)

<sup>2)</sup> Die Anzahl der Tage ist standardisiert auf ein 168-Tages-Intervall gemäß der folgenden Formel: standardisierte Tage mit Exazerbation = (168 × Tage gesamt mit Exazerbationen) / Studiendauer

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall; k.A. = keine Angabe

### Studie 110

Bei einem insgesamt hohen Anteil an jedweden Exazerbationen in beiden Armen (ca. 45–50 %) zeigte sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Vorteil von insgesamt vier Prozentpunkten unter Ivacaftor (45,8 % vs. 50 %). Dieser nicht statistisch signifikante Effekt zeigte sich auch hinsichtlich der anderen Parameter einer pulmonalen Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung führte, eine i.v.-Antibiotika-Therapie erforderlich machte oder der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen. Aus den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass jede pulmonale Exazerbation, die zur Hospitalisierung des Patienten führte, auch mit i.v.-Antibiotika behandelt werden musste. Insofern sind die Ergebnisse dieser beiden Endpunkte identisch. Nach Angaben des pU konnte aufgrund zu geringer Ereignisse im Ivacaftor-Arm (2 Ereignisse) kein valides HR berechnet werden (eine Mindestanzahl von 5 Ereignissen in jedem Behandlungsarm war erforderlich). Der pU hat daraufhin in seinem Dossier zusätzlich Effektschätzer für die Ereignishäufigkeiten bezüglich dieser beiden Endpunkte berechnet. Es ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Dossier S. 110).

Sowohl die mediane als auch die mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen lag unter Ivacaftor niedriger verglichen mit Placebo. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 23).

*Tabelle 23: Ergebnisse zu den Endpunkten hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)*

	Anzahl Patienten in der Analyse, N	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	IVA vs. Placebo Rate Ratio [95%-KI], p-Wert
<b>Anzahl der Patienten mit pulmonaler/n Exazerbation(en) innerhalb von 24 Wochen</b>			
<b>Jedwede pulmonale Exazerbation</b>			
Placebo	26	13 (50)	0,74 [0,35;1,56], p=0,43
IVA	24	11 (45,8)	
<b>Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung</b>			
Placebo	26	6 (23,1)	k.A., p=0,25
IVA	24	2 (8,3)	
<b>Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v.-Antibiotikagabe</b>			
Placebo	26	6 (23,1)	k.A., p= 0,25
IVA	24	2 (8,3)	

<b>Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>						
<b>Behandlung, N</b>	<b>Intervall (Tage)</b>	<b>Anzahl Patienten mit Exazerbationen, N</b>	<b>Anzahl zensierter Patienten, N</b>	<b>Anteil ohne Exazerbationen [95%-KI]</b>	<b>Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)</b>	<b>HR<sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert</b>
Placebo (26)	0 bis 15	1	0	0,96 [0,76;0,99]	13 (50)	0,81 [0,35;1,86], p=0,614
	16 bis 56	2	1	0,88 [0,68;0,96]		
	57 bis 112	6	2	0,63 [0,41;0,79]		
	113 bis 168	4	2	0,44 [0,23;0,63]		
Ivacaftor (24)	0 bis 15	3	0	0,88 [0,66;0,96]	11 (45,8)	
	16 bis 56	4	1	0,70 [0,48;0,85]		
	57 bis 112	2	0	0,62 [0,39;0,78]		
	113 bis 168	1	3	0,57 [0,34;0,74]		
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>						
Placebo (26)	0 bis 15	0	0	1,00 (k.A.)	6 (23,1)	k.A. <sup>2)</sup>
	16 bis 56	1	1	0,96 [0,75;0,99]		
	57 bis 112	2	2	0,88 [0,67;0,96]		
	113 bis 168	3	2	0,74 [0,51;0,87]		
Ivacaftor (24)	0 bis 15	0	0	1,00 (k.A.)	2 (8,3)	
	16 bis 56	1	1	0,96 [0,73;0,99]		
	57 bis 112	0	0	0,96 [0,73;0,99]		
	113 bis 168	1	5	0,91 [0,68;0,98]		
<b>Zeit bis zur ersten mit i.v.-Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>						
Placebo (26)	0 bis 15	0	0	1,00 (k.A.)	6 (23,1)	k.A. <sup>2)</sup>
	16 bis 56	1	1	0,96 [0,75;0,99]		
	57 bis 112	3	2	0,88 [0,62;0,94]		
	113 bis 168	2	2	0,74 [0,51;0,88]		
Ivacaftor (24)	0 bis 15	0	0	1,00 (k.A.)	2 (8,3)	
	16 bis 56	1	1	0,96 [0,73;0,99]		
	57 bis 112	0	0	0,96 [0,73;0,99]		
	113 bis 168	1	5	0,91 [0,68;0,98]		
<b>Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen<sup>3)</sup></b>						
	<b>IVA (N=24)</b>	<b>Placebo (N=26)</b>	<b>IVA vs. Placebo p-Wert<sup>4)</sup></b>			
Mittelwert (SD)	8,4 (12,34)	11 (15,76)	0,745			
Median	0	5				
Spannweite	0–46	0–63				

1) Nach Angaben aus dem Dossier wurden in die Berechnung des HR nur 10 der 11 Ereignisse eingeschlossen, da die Analyse ausschließlich die Ereignisse bis einschließlich 168 Tage (Studienende nach 24 Wochen) berücksichtigte. Ein Ereignis, das wenige Tage später auftrat, ging in die „time-to-event“-Analyse als zensierte Beobachtung ein. Für die Ereignisanzahl wird dieses Ereignis aber mit aufgeführt.

2) Nach Angaben des pU wurde das Hazard Ratio nicht berechnet, da nicht mindestens fünf Ereignisse pro Studienarm vorlagen.

3) Die Anzahl der Tage ist standardisiert auf ein 168-Tages-Intervall gemäß der folgenden Formel: standardisierte Tage mit Exazerbation = (168 × Tage gesamt mit Exazerbationen) / Studiendauer

4) Wilcoxon-Rangsummentest (nach Baseline FEV1% stratifiziert)

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe

## 2.6.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie 110 erhoben.

Während sich die Patienten unter Ivacaftor im Studienverlauf durchschnittlich um ca. 15 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ verbesserten, konnte eine leichte Verschlechterung um -0,72 Punkte unter Placebo beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor mit einer geschätzten adjustierten Differenz der Änderungen über alle Messpunkte von 12,6 Punkten ( $p=0,002$ ). Der Hersteller hat zusätzlich für die Ergebnisdarstellung in seinem Dossier das standardisierte Effektmaß Hedges' g berechnet und leitet daraus eine klinische Relevanz des Effektes ab (untere Grenze des 95%-KI > die Relevanzschwelle von 0,2) (siehe Tabelle 24).

*Tabelle 24: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq$  18 Jahre)*

	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung zu Baseline	Mittlere Änderung über 24 Wochen <sup>1)</sup>	
	N	Mittelwert +SD	N	Mittelwert +SD	LS Mittelwert (SE)	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
IVA	24	68,43±19,12	21	84,66±13,48	15,93	12,64	0,93
Placebo	26	59,19±23,20	23	59,42±23,30	-2,15	[5,02;20,25] p=0,002	[0,36;1,51] p=0,002

1) Adjustierte MMRM-Analyse: Behandlung, Studienzeitpunkt, BehandlungxStudienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Baseline FEV1% und Baseline CFQ-R-Score adjustiert

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements; SE = Standardfehler; LS = Least-Square

Für die in Tabelle 25 aufgeführten fünf nicht-respiratorischen Domänen (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen und Essstörungen) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ivacaftor beobachtet werden. Alle weiteren Domänen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der pU hat auch hierzu in seinem Dossier zusätzliche Berechnungen zum Hedges' g durchgeführt. Auf Basis dieser Ergebnisse liegt für 3 Domänen (körperliches Wohlbefinden, Vitalität und Gefühlslage) eine statistisch signifikante und laut pU klinisch relevante Verbesserung unter der Therapie mit Ivacaftor vor (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Studie 110; Population  $\geq 18$  Jahre)

	Baseline		Woche 24		Absolute Änderung zu Baseline	Mittlere Änderung über 24 Wochen <sup>1)</sup>	
	N	Mittelwert +SD	N	Mittelwert +SD	LS Mittelwert (SE)	Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
<b>Domäne: körperliches Wohlbefinden</b>							
IVA	24	71,0 $\pm$ 27,84	21	82,1 $\pm$ 21,01	9,13 (2,90)	11,63	0,80
Placebo	26	60,9 $\pm$ 32,96	23	57,4 $\pm$ 30,07	-2,50 (2,81)	[3,40;19,86] p=0,007	[0,23;1,37] p=0,006
<b>Domäne: Vitalität</b>							
IVA	24	63,9 $\pm$ 18,17	21	77,0 $\pm$ 15,57	8,87 (3,07)	13,05	0,85
Placebo	26	53,2 $\pm$ 22,37	23	48,2 $\pm$ 23,43	-4,18 (2,98)	[4,26;21,84] p=0,005	[0,28;1,42] p=0,004
<b>Domäne: Gefühlslage</b>							
IVA	24	90,0 $\pm$ 11,96	21	94,0 $\pm$ 8,14	4,01 (1,46)	6,07	0,83
Placebo	26	79,2 $\pm$ 21,44	23	76,5 $\pm$ 20,58	-2,06 (1,42)	[1,87;10,26] p=0,006	[0,26;1,40] p=0,004
<b>Domäne: soziale Einschränkungen</b>							
IVA	24	73,1 $\pm$ 16,44	21	81,0 $\pm$ 12,12	5,09 (2,15)	6,63	0,62
Placebo	26	66,2 $\pm$ 21,77	23	63,8 $\pm$ 21,18	-1,54 (2,08)	[0,52;12,73] p=0,034	[0,06;1,18] p=0,031
<b>Domäne: Essstörungen</b>							
IVA	24	92,1 $\pm$ 15,18	21	96,8 $\pm$ 10,62	2,39 (1,51)	5,23	0,69
Placebo	26	92,7 $\pm$ 11,31	23	85,0 $\pm$ 19,71	-1,94 (1,46)	[0,96;9,50] p=0,018	[0,13;1,26] p=0,016

<sup>1)</sup> Adjustierte MMRM-Analyse: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung $\times$ Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Baseline FEV1% und Baseline CFQ-R-Score adjustiert

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements; SE = Standardfehler; LS = Least-Square

Die Ergebnisse der Responderanalyse sind in Tabelle 26 dargestellt. Der Anteil an Responder (d. h. Responder = Zunahme um mindestens 4 Punkte) lag unter Ivacaftor ca. 20 Prozentpunkte höher als unter Placebo (58,3 % vs. 38,5 %). Der Unterschied ist bei einem RR von 1,5 jedoch nicht statistisch signifikant.



*Tabelle 26: Responderanalysen für die Veränderung der Punktzahl um mindestens 4 Punkte in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CRQ-R über 24 Wochen (Studie 110; Population ≥ 18 Jahre)*

Anzahl der Patienten in der Analyse, N		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
24	26	14 (58,3)	10 (38,5)	1,52 [0,84;2,74], p=0,168 19,9% [-7,3%;47,1%], p=0,152

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

## 2.6.5 Sicherheit

### Endpunkt: UE

#### Studie 108

Über 24 Wochen Behandlungsdauer konnte bei fast allen Patienten mindestens ein UE beobachtet werden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für ein Drittel (N=11) der Patienten vom behandelnden Arzt dokumentiert. Insgesamt traten bei ca. 18 % (N=6) der Patienten im Laufe der Studie mindestens ein schwerwiegendes UE auf. Diese betrafen das Vorliegen erhöhter Transaminasewerte, eines positiven Pseudomonas-Tests, Erbrechen, eine infektiöse pulmonale Exazerbation der CF und Krämpfe. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde vom behandelnden Arzt für einen Patienten dokumentiert (im 50-mg-Dosis-Stratum). Insgesamt wies ein Patient ein schwerwiegendes UE auf, das zum Therapieabbruch führte (siehe Tabelle 27).

*Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen (Studie 108; Sicherheitspopulation)*

Patienten mit mindestens einem ...	Dosierung	N	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)
UE	IVA 50 mg IVA 75 mg Total	10 24 34	10 (100) 23 (95,8) 33 (97,1)
behandlungsbedingten UE	IVA 50 mg IVA 75 mg Total	10 24 34	3 (30) 8 (33,3) 11 (32,4)
SUE	IVA 50 mg IVA 75 mg Total	10 24 34	3 (30) 3 (12,5) 6 (17,6)
behandlungsbedingten SUE	IVA 50 mg IVA 75 mg Total	10 24 34	1 (10) 0 1 (2,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	IVA 50 mg IVA 75 mg Total	10 24 34	1 (10) 0 1 (2,9)

Abkürzungen: UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes UE; IVA = Ivacaftor; N = Anzahl

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (56 %) wurde Husten als UE beobachtet. Des Weiteren wurde bei knapp einem Drittel der Patienten Erbrechen (29 %), nasale Verstopfung (27 %), Infektion der oberen Atemwege (24 %) und Rhinorrhoe (21 %) berichtet. Fieber (18 %), infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (15 %), Verstopfung und Hautausschlag (je 12 %) waren weitere häufiger unter Ivacaftor berichtete Nebenwirkungen. Weitere Ergebnisse sind der Tabelle 28 zu entnehmen.

*Tabelle 28: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE ( $\geq 15$  % Ereignisse nach PT in mindestens einem Dosierungsarm) über 24 Wochen (Studie 108; Sicherheitspopulation)*

UE nach MedDRA SOC / PT	N	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)
<b>Husten</b>		
IVA 50 mg	10	4 (40)
IVA 75 mg	24	15 (62,5)
Total	34	19 (55,9)
<b>Nasale Verstopfung</b>		
IVA 50 mg	10	4 (40)
IVA 75 mg	24	5 (20,8)
Total	34	9 (26,5)
<b>Rhinorrhoe</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20)
IVA 75 mg	24	5 (20,8)
Total	34	7 (20,6)
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>		
IVA 50 mg	10	1 (10)
IVA 75 mg	24	7 (29,2)
Total	34	8 (23,5)
<b>Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF</b>		
IVA 50 mg	10	1 (10)
IVA 75 mg	24	4 (16,7)
Total	34	5 (14,7)
<b>Krupp</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	34	3 (8,8)
<b>Otitis media</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	34	3 (8,8)

UE nach MedDRA SOC / PT	N	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)
<b>Sinusitis</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20)
IVA 75 mg	24	1 (4,2)
Total	34	3 (8,8)
<b>Erbrechen</b>		
IVA 50 mg	10	3 (30)
IVA 75 mg	24	7 (29,2)
Total	34	10 (29,4)
<b>Verstopfung</b>		
IVA 50 mg	10	0
IVA 75 mg	24	4 (16,7)
Total	34	4 (11,8)
<b>erhöhte Leberenzyme</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20)
IVA 75 mg	24	0
Total	34	2 (5,9)
<b>Hautausschlag</b>		
IVA 50 mg	10	2 (20)
IVA 75 mg	24	2 (8,3)
Total	34	4 (11,8)
<b>Fieber</b>		
IVA 50 mg	10	4 (40)
IVA 75 mg	24	2 (8,3)
Total	34	6 (17,6)

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, N = Anzahl; SOC = Systemorganklasse

### Studie 110

Insgesamt zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil bei Patienten über 18 Jahren, verglichen mit den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Dabei wurde für beinahe alle Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mindestens ein UE im Studienverlauf berichtet (95,8 % unter Ivacaftor vs. 100 % unter Placebo). Für 8,3 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 23,1 % im Placebo-Arm wurden schwerwiegende UE bis Woche 24 gemeldet. Diese betrafen vor allem das Auftreten von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF und Cellulite. Es wurden keine UE berichtet, die zum Studienabbruch führten (siehe Tabelle 29).

*Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen (Studie 110; Population ≥ 18 Jahre)*

Patienten mit mindestens einem ...	Dosierung	N	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	RR [95%-KI], p-Wert
UE	IVA	24	23 (95,8)	0,96 [0,86;1,07], p=0,449
	Placebo	26	26 (100)	
SUE	IVA	24	2 (8,3)	0,36 [0,08;1,62], p=0,184
	Placebo	26	6 (23,1)	
UE, das zum Abbruch der Studie führte	IVA	24	0	---
	Placebo	26	0	

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

Die am meisten berichteten SOCs (≥ 15 % Ereignisse in einem Studienarm) waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems. Diese wurden bis zu 10 % häufiger unter Placebo gemeldet. Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind die Häufigkeiten der Ereignisse vergleichbar zwischen beiden Studienarmen (37,5 % vs. 38,5 %). Ein Vorteil liegt im Placebo-Arm für die Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums vor (siehe Tabelle 30).

*Tabelle 30: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten UE (≥ 15 % Ereignisse in einem Studienarm) über 24 Wochen (Studie 110; Population ≥ 18 Jahre)*

UE nach MedDRA SOC	N	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
IVA	24	16 (66,7)
Placebo	26	19 (73,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>		
IVA	24	16 (66,7)
Placebo	26	14 (53,8)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
IVA	24	9 (37,5)
Placebo	26	10 (38,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
IVA	24	5 (20,8)
Placebo	26	8 (30,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
IVA	24	4 (16,7)
Placebo	26	7 (26,9)

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse

Die häufigsten UE nach PT ( $\geq 10\%$  in einem Studienarm) waren in beiden Studienarmen vor allem infektiöse pulmonale Exazerbation der CF, Husten sowie vermehrter Auswurf. Erwähnenswert ist, dass unter Placebo bei 6 Patienten und bei keinem Patienten unter Ivacaftor Hämoptysen gemeldet wurden. Weitere, insbesondere unter Ivacaftor häufiger auftretende UE waren nasale Verstopfungen, oropharyngeale Schmerzen und Keuchen. Weitere Angaben sind Tabelle 31 zu entnehmen.

*Tabelle 31: Liste der PT der häufigsten unerwünschten Ereignisse ( $\geq 10\%$  in einem Studienarm) über 24 Wochen (Studie 110; FASS-Population)*

UE nach MedDRA SOC / PT	IVA (N=24)	Placebo (N=26)
	N (%)	N (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	11 (45,8)	13 (50)
Infektion der oberen Atemwege	2 (8,3)	5 (19,2)
Sinusitis	1 (4,2)	3 (11,5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>		
Husten	9 (37,5)	7 (26,9)
Vermehrter Auswurf	5 (20,8)	4 (15,4)
Hämoptysis	0	6 (23,1)
Nasale Verstopfung	5 (20,8)	1 (3,8)
Oropharyngeale Schmerzen	4 (16,7)	0
Keuchen	4 (16,7)	1 (3,8)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Diarrhoe	4 (16,7)	3 (11,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Pyrexie	1 (4,2)	3 (11,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Kopfschmerzen	4 (16,7)	3 (11,5)

Abkürzungen: CF = zystische Fibrose; IVA = Ivacaftor; N = Anzahl Patienten mit Ereignis; SOC = Systemorganklasse; PT = Preferred Term

## 2.6.6 Subgruppenanalysen

### Studie 108

Insgesamt zeigten sich in den Subgruppen vergleichbare Ergebnisse verglichen mit dem Gesamtkollektiv (Sicherheitspopulation). Es liegen lediglich deskriptive Ergebnisse (Angabe von Mittelwertdifferenzen (+SD)) zu den a priori geplanten Subgruppen vor. Eine Durchführung von Interaktionstests (inklusive entsprechender KI) fehlt. Der Hersteller macht in seinem Dossier bereits auf die insgesamt geringe Patientenzahl der pädiatrischen Zielpopulation (N=34) aufmerksam. Laut Studienbericht lag zudem für einige Subgruppen

innerhalb der Dosierungen eine zu geringe Patientenzahl vor. Belastbare Aussagen können nicht abgeleitet werden. Auf eine detaillierte Darstellung wird daher verzichtet.

#### Studie 110

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe der 7T-Patienten (N=4) konnte kein zuverlässiger p-Wert des Interaktionstests zu den Subgruppen einer Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R und der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) berechnet werden. Nach Angaben des Herstellers ist eine getrennte Interpretation der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen nicht notwendig, da die Effektschätzer in beiden Subgruppen jeweils gleichgerichtet waren. Es wird beschrieben, dass die statistische Signifikanz des Behandlungseffektes zugunsten von Ivacaftor im Stratum „Poly-T-Status = 7T“ lediglich aufgrund der kleinen Fallzahl verloren ging.

Für die anderen Subgruppen hinsichtlich des Endpunktes der absoluten Veränderung des FEV1% liegen die p-Werte der Interaktionstests jeweils oberhalb von 0,2, was weder auf einen Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation hindeutet.

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die pivotalen Studien 108 und 110, deren Ergebnisse der pU im Dossier primär als Grundlage für seine Ausführungen zum Ausmaß des Zusatznutzens heranzieht.

#### 3.1 Design und Methodik der Studien

Bei der Studie 108 handelt es sich um eine offene, einarmige, aus zwei Teilen bestehende 24-wöchige Studie der Phase III. Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor, unter Beibehaltung der Basistherapie (BSC), in einer Dosierung von 50 mg oral für Kinder < 14 kg Körpergewicht bzw. von 75 mg oral für Kinder mit einem Körpergewicht von 14 bis unter 25 kg und einer der folgenden Gating-Mutationen auf dem CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Alle Patienten aus Teil A, die die Einschlusskriterien für Teil B erfüllten, durften in den Studienteil B aufgenommen werden. Lediglich in Studienteil B war die Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor über einen längeren Zeitraum als sekundäres Studienziel definiert und wurde somit für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Studienendpunkte waren dabei die Erfassung der Statur, des Gewichtes, des Schweißchlorids sowie der fäkalen Elastase 1 und der Spirometrie. Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der Sicherheitspopulation bewertet. Der Stichprobenumfang von mindestens 20 Patienten in Teil B der Studie basierte nicht auf statistischen Überlegungen. Vielmehr wurde die Anzahl der Studienpopulation anhand der Verfügbarkeit der Patienten definiert. Es stellt sich allgemein die Frage, insbesondere durch die fehlende Kontrollgruppe, ob die Studie geeignet ist, um signifikante Behandlungseffekte zu erfassen. Diese Limitation merkt bereits der Hersteller in seinem Dossier an.

Bei insgesamt vergleichbaren Charakteristika der Patienten in beiden Dosierungsarmen zu Studienbeginn sei jedoch auf zwei Punkte hingewiesen. Zum einen ist der auffällig hohe Anteil an männlichen Patienten (N=28; 82,4 %) in der Studie zu erwähnen. Anmerkungen dazu im Bewertungsbericht der EMA weisen darauf hin, dass Daten aus mehreren Mukoviszidose-Registern solch ein Übergewicht an männlichen Probanden in dieser Altersgruppe nicht bestätigen [10]. Eine weitere Auffälligkeit der Studie ist, dass die meisten Patienten eine G551D-CFTR-Mutation trugen, während lediglich zwei Patienten eine nicht-G551D-Mutation aufwiesen.

Insgesamt besitzt die Studie aufgrund des offenen und einarmigen Designs ein hohes Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Dies wurde auch bereits im Bewertungsbericht der EMA zum Ausdruck gebracht [...] *'Study 108 was an uncontrolled study, which raises uncertainties regarding the accuracy of the effect of Ivacaftor in the target population.'* [...] [10].

Bei der Studie 110 handelt es sich hingegen um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, die als primäres Studienziel die Wirksamkeit von 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo unter Beibehaltung der jeweiligen Basistherapie (BSC) untersuchte. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als die absolute Änderung des FEV1% über 24 Wochen. Sekundäre

Endpunkte stellten u. a. die Erfassung anthropometrischer Daten (Gewicht, BMI, Körpergröße), das Auftreten von Exazerbationen, die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß und die Erhebung der Lebensqualität (anhand des CFQ-R-Fragebogens) sowie verschiedener Sicherheitsendpunkte (inklusive Todesfälle) dar. Allgemein wurden in der Studie Patienten ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 zur Behandlung mit Ivacaftor oder Placebo randomisiert. Es wurde nach Alter ( $\geq 18$  Jahre, 12 bis 17 Jahre und 6 bis 11 Jahre) und FEV1-Schweregrad ( $< 70\%$ ,  $\geq 70\%$  bis  $\leq 90\%$ , und  $> 90\%$ ) stratifiziert. Es war geplant, mindestens 40 und maximal 80 Patienten in die Studie aufzunehmen. Es ist anzumerken, dass nach dem Erreichen der im Protokoll festgelegten Mindestanzahl an Patienten die Studie vom Sponsor beendet und die Rekrutierung gestoppt wurde. Dies geschah, nachdem 70 Patienten randomisiert worden waren. Weitere Informationen zur Begründung des vorzeitigen Beendens der Studie sowie möglicher Auswirkungen dessen auf die Power der Studie konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Zudem ist anzumerken, dass aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder ein gemischtes lineares Modell) unklar bleibt, zu welchem Anteil an Patienten Messdaten vorlagen. Allgemein besteht bei fehlender adäquater Ersetzungsstrategie die Möglichkeit, dass der Effekt verzerrt sein könnte. Der Hersteller hat jedoch mittels Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse getestet bzw. deren Einfluss auf die Wirksamkeitsanalyse abgeschätzt. Im Vergleich zur primären Analyse zeigten diese Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse, so dass eine mögliche Verzerrung des Effektes unwahrscheinlich ist.

Aufgrund der Zulassung von Ivacaftor für Patienten  $\geq 18$  Jahre wurden vom pU im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der  $\geq 18$ -Jährigen dargestellt. Im Studienbericht finden sich ebenfalls vorab geplante Subgruppenanalysen zu dieser Population. Somit lagen für diese Population ausreichend Daten für die Nutzenbewertung vor. Nach Angaben des pU war die angegebene Anzahl der randomisierten Patienten  $\geq 18$  Jahre identisch mit der Teilmenge der Patienten  $\geq 18$  Jahre des Gesamtkollektivs, welches seinerseits identisch ist mit der Sicherheitspopulation.

Insgesamt sei auf die leicht unterschiedlichen Ausgangswerte der Studienpopulation in Bezug auf die Schwere der Lungenerkrankung hingewiesen. Dabei waren die Patienten im Placeboarm insgesamt schwerer erkrankt verglichen mit Patienten, die dem Ivacaftorarm zugeordnet wurden (z. B. P.-aeruginosa-Infektion: 69,2 % vs. 58,3 %) / durchschnittlicher FEV1%: 62,21 % vs. 67,03 %). Trotz genannter Kritikpunkte handelt es sich bei der Studie 110 um eine doppelt verblindete Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe. Somit wird auf Studienebene insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Bei beiden Studien sind der insgesamt kleine Stichprobenumfang und die kurze Studiendauer von 24 Wochen kritisch zu betrachten. Zu den beiden Anwendungsgebieten laufen derzeit Verlängerungsstudien. Ergebnisse werden für Ende 2016 bzw. Mitte 2017 erwartet. Es wurden vom Hersteller keine ergänzenden Unterlagen vorgelegt, somit sind derzeit keine belastbaren Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor durch die laufenden Verlängerungsstudien verfügbar. Diese Einschränkung wurde auch in den Bewertungsberichten der EMA, insbesondere hinsichtlich der Studie 109 (Verlängerungsstudie der Studie 108; Anwendungsgebiet C), adressiert [...] *furthermore, data from follow up study*



*109 are still limited but certainly long term safety data in this population is needed and hence, a post-authorisation study will be conducted [...] [10].*

Inhaliertes Natriumchlorid stellt eine Therapieoption bei der Behandlung der CF dar, welches aufgrund osmotischer Wirkung zu einer Steigerung der Sekretmobilisierung in den unteren Atemwegen bei Schleimverfestigung führt. Während in Studie 108 der Gebrauch von hypertonen Natriuminhalationen von Beginn an erlaubt war, wurde die Zulässigkeit einer Einnahme in Studie 110 erst im späteren Studienverlauf durch ein Amendement (Amendement 4) ergänzt. Aufgrund fehlender Rationale für diese Änderung sowie fehlender Angaben zur genauen Anzahl an Patienten, die daraufhin hypertone Natriuminhalationen erhalten haben, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

## **3.2 Wirksamkeit**

Allgemein ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie 108 zu beachten, dass es sich hierbei um eine Studie ohne Vergleichsgruppe handelt. In der weiteren Diskussion wird darauf verzichtet, diese methodische Limitation jedes Mal erneut aufzuführen.

### **3.2.1 Mortalität**

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf.

### **3.2.2 Morbidität**

*FEV1%*

Die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen stellte in Studie 110 den primären Endpunkt dar und zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil unter Ivacaftor verglichen mit Placebo. In Studie 108 wurde dieser Parameter zwar als sekundärer Endpunkt erhoben, aufgrund der insgesamt schwierigen Messbarkeit des FEV1 bei Kleinkindern und somit auch fraglichen Aussagekraft der Ergebnisse wurde dieser Endpunkt in der folgenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der FEV1% wird vom pU sowohl als Morbiditätsparameter für das Ausmaß der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und als Surrogatparameter für die Morbidität und Mortalität eingeschätzt. Insgesamt kann der FEV1% als wichtiger Wirksamkeitsendpunkt in Studien zu CF assoziierter Lungenerkrankung gesehen werden, jedoch handelt es sich um einen abschließend noch nicht hinreichend validierten Surrogatparameter. Trotz des hohen Stellenwerts des FEV1% als Endpunkt in Wirksamkeitsstudien werden weitere sekundäre Endpunkte in der Leitlinie der EMA empfohlen [8]. Dies betrifft zum einen zusätzliche Endpunkte für die Untersuchung der Lungenfunktion, wie u. a. FVC oder FEF25/75, zum anderen die Erhebung klinisch relevanter Endpunkte, wie Exazerbationen oder Gewichtsveränderungen.

Auf Basis der Studienunterlagen liegen lediglich Hinweise auf eine bestehende Korrelation vor, jedoch ist ein kausaler Zusammenhang, insbesondere mit dem Endpunkt Gesamtüberleben, nicht ausreichend gezeigt. Auch das dargestellte Überlebensmodell des

Herstellers dient lediglich als Unterstützung für eine Ableitung einer Korrelation zwischen dem FEV1% und dem Überleben; ein endgültig belegter kausaler Zusammenhang bleibt jedoch weiterhin aus.

Die vom pU in Studie 110 durchgeführten Responderanalysen unter Betrachtung unterschiedlicher Schwellenwerte der Lungenfunktion zeigen insgesamt einen Vorteil unter Ivacaftor gegenüber Placebo, wobei jedoch die Ausprägung des beobachteten Effektes je nach Schwellenwert variierte. Der pU benutzte zur Festlegung der Schwellenwerte für die FEV1-Responder-Analysen eine MCID, die für COPD-Patienten abgeleitet wurde, und legt dabei die Annahme zugrunde, dass die COPD-spezifische MCID auf den Kontext der CF anwendbar ist.

Unterstützende Daten werden für diesen Analogieschluss nicht vorgelegt, so dass die Vergleichbarkeit der Krankheitsbilder COPD und CF unklar bleibt und eine abschließende Beurteilung nicht möglich ist. Daten zur MCID spezifisch für Patienten mit CF liegen nicht vor. Damit bleibt die Relevanz des Endpunktes und der gemessenen Veränderungen unklar.

### *BMI*

In beiden Studien wurde der BMI erhoben. Der Hersteller sieht den BMI zum einen als Maßstab für den Entwicklungs- und Ernährungszustand der Patienten, zum anderen wird er als Surrogatparameter für die Mortalität herangezogen. Der BMI als Morbiditätsparameter ist – insbesondere bei Kindern – als klinisch relevanter Endpunkt bei Patienten mit CF einzustufen.

Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert und standardisiert wurden (z-Werte), sind bei Kindern und Jugendlichen absoluten Angaben (z. B. Gewicht in Kg) vorzuziehen.

Statistisch signifikante Ergebnisse, jedoch nur bezüglich des Vorher-Nachher-Vergleichs, zeigten sich bei den Kindern in Studie 108. Der Hersteller ist der Auffassung, dass dies darauf schließen lässt, dass somit bei so früher Intervention tatsächlich Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Derartige Effekte bestätigten sich bei Patienten ab einem Alter von 18 Jahren (Studie 110) nicht.

In Bezug auf die Bewertung des sekundären Endpunkts BMI als validen Surrogatendpunkt für die Mortalität handelt es sich auch hier um einen abschließend noch nicht hinreichend validierten Surrogatparameter. Wie bereits bei dem Endpunkt des FEV1% ausgeführt, liegen auf Basis der Studienunterlagen zwar Hinweise, jedoch kein kausaler Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtüberleben vor. Auch hier dient das dargestellte Überlebensmodell des Herstellers lediglich als Unterstützung für eine Ableitung einer Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem Überleben, während ein belegter kausaler Zusammenhang derzeit ausbleibt.

### *Pulmonale Exazerbationen*

Als weiterer Endpunkt in beiden Studien wurden pulmonale Exazerbationen erfasst. Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i. v.-Antibiotikagabe führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar. Die EMA

empfiehlt pulmonale Exazerbationen als sekundären Endpunkt in Wirksamkeitsstudien. Dies wird dadurch begründet, dass es sich um einen klinisch relevanten Endpunkt handelt [8].

In beiden Studien wurden unterschiedliche Operationalisierungen gewählt. Zudem wurden in der Studie 108 ergänzende Analysen unter Bezugnahme einer alternativen Definition der pulmonalen Exazerbation durchgeführt. Die Ergebnisse dieser „strengerer“ Definition wurden vom pU in seinem Dossier nicht herangezogen, sind jedoch im Studienbericht dargestellt. Allgemein ist zu beachten, dass die Ergebnisse stark von der Verwendung der jeweiligen Definition einer Exazerbation abhängen.

Insgesamt hatten ca. 44 % aller Kleinkinder mindestens eine Exazerbation (lt. Definition 1; siehe Tabelle 11) über die gesamte Studiendauer. Schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, traten mit knapp 6 % relativ selten im Verlauf der 24 Wochen auf.

In Studie 110 zeigten sich in keiner der Auswertungen hinsichtlich der Exazerbationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *CF-bezogene Komplikationen*

Im Studienprotokoll der Studie 110 war das Auftreten von CF-bezogenen Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS) als tertiärer Endpunkt definiert. Diese Ereignisse wurden dementsprechend nicht als UE in der Organklasse der gastrointestinalen Ereignisse erfasst. Da jedoch während der Gesamtstudienlaufzeit keine CF-bezogenen Komplikationen auftraten, wurden keine Analysen durchgeführt.

### **3.2.3 Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde in der Studie 110 anhand des CFQ-R-Fragebogens erhoben. Es handelt sich dabei um ein krankheitsspezifisches Messinstrument. Zu Erhebung wurden zwei Fassungen gewählt (Kinder und Erwachsene/Betreuer). Insgesamt kann dieses Instrument für beide Versionen als valide betrachtet werden. Es existieren sowohl deutsche als auch internationale Validierungsstudien, die zeigen, dass der CFQ-R-Fragebogen als Instrument für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CF geeignet ist. Eine a priori geplante Erhebung des CFQ-R war in den Studien sowohl für die Einzeldomäne „Atmungssystem“ als auch für die nicht-respiratorischen Domänen geplant. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Auswertung des CFQ-R-Fragebogens keine Errechnung der Gesamtpunktzahl vorgesehen ist, sondern für die Domänen eine voneinander getrennte Veränderung der Lebensqualität postuliert wird, führt die Verwendung einer einzelnen Domäne nicht zu einem hohen Verzerrungspotential.

In der Auswertung zur Domäne des Atmungssystems zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung. Für die nicht-respiratorischen Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen und Essstörungen konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden. Es sei jedoch hierbei generell auf das Problem des multiplen Testens hingewiesen.

Der pU geht bei der Domäne „Atmungssystem“ von einer MCID von 4 Punkten aus. Die hierfür herangezogenen Studien lassen jedoch keine abschließende Beurteilung der Übertragbarkeit der angegebenen MCID auf die vorliegende Studienpopulation zu. Anhand der ergänzend

berechneten Werte des Hedges'  $g$  wurde bezüglich der Domäne Atmungssystem sowie den nicht-respiratorischen Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität und Gefühlslage vom pU eine klinisch relevante Verbesserung abgeleitet.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei diesen Berechnungen um post-hoc durchgeführte Auswertungen handelt, die somit nicht vorab im Studienprotokoll/SAP geplant waren.

### **3.2.4 Subgruppenanalysen**

In beiden Studien waren a priori Subgruppenanalysen geplant. In Studie 108 zeigten sich insgesamt zwar vergleichbare Ergebnisse verglichen mit denen des Gesamtkollektivs, jedoch liegen ausschließlich deskriptive Angaben vor. Allgemein konnten in der Studie 110 in den meisten Fällen aufgrund zu geringer Fallzahlen notwendige Interaktionstests (inklusive entsprechender Konfidenzintervalle) nicht durchgeführt werden bzw. ließen diese keine zuverlässigen Werte zu. Bei Vorliegen von interpretierbaren Ergebnissen, zeigten sich jedoch weder Belege noch Hinweise für eine Interaktion in den Subgruppen.

### **3.3 Sicherheit**

Während in der Studie 110 die Erfassung der Sicherheit als sekundärer Endpunkt definiert war, stellte dieser in Studie 108 den primären Endpunkt dar. Dabei wurden UE, schwerwiegende UE, UE, die zu einem Studienabbruch führten, und die am häufigsten berichteten UE (nach SOC/PT) erfasst. In beiden Studien trat über den Behandlungszeitraum von 24 Wochen bei fast allen Patienten mindestens ein UE auf.

Insgesamt konnte bei ca. 18 % der Patienten in der Studie 108 mindestens ein schwerwiegendes UE beobachtet werden, worunter lediglich eins zu einem vollständigen Therapieabbruch führte. In Studie 110 wurde bei 8,3 % der Patienten im Ivacaftor-Arm und 23,1 % im Placebo-Arm schwerwiegende UE beobachtet. Keins dieser Ereignisse führte zu einem Therapieabbruch.

Häufige Nebenwirkungen (nach PT) bei Kleinkindern zwischen 2 und weniger als 6 Jahren (Studie 108) waren eine verstopfte Nase, Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Erbrechen und Rhinorrhoe. Ein möglicher Einfluss des jungen Alters in dieser Studie auf die Berichterstattung von UE kann nicht ausgeschlossen werden. Bei den erwachsenen Patienten in Studie 110 wurden insbesondere Kopf- und oropharyngeale Schmerzen, Husten, eine verstopfte Nase, Durchfall, Schwindel, Keuchen und vermehrter Auswurf unter einer Therapie mit Ivacaftor beobachtet. Insgesamt wies das Sicherheitsprofil bei Patienten  $\geq 18$  Jahre ein vergleichbares Sicherheitsprofil verglichen zum Gesamtkollektiv auf.

Es ist anzumerken, dass die erfolgte Zuordnung der UE zur Ivacaftor-Behandlung in beiden Studien unklar bleibt, da gleichzeitig BSC weitergeführt wurde und durch die Symptome der CF selbst Ereignisse auftreten, die im Rahmen einer Studie als UE gemeldet wurden.

### **3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit**

Es liegen bewertungsrelevante Ergebnisse für die Morbidität, Lebensqualität (Studie 110) und die Sicherheit vor. Während die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie 110 ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen, sind die Ergebnisse der nicht vergleichenden Studie 108 insgesamt aufgrund des fehlenden Vergleichsarms mit einer hohen Ergebnisunsicherheit verbunden. Zudem stellen in beiden Studien die kurze Studiendauer von 24 Wochen und die geringe Patientenzahl grundsätzliche Limitationen dar. Ergebnisse aus den derzeit laufenden Erweiterungsstudien liegen nicht vor, sodass aktuell keine validen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor in beiden Anwendungsgebieten bestehen.

Der Endpunkt einer Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV1% in Studie 110, zeigte statistisch signifikante Vorteile unter der Therapie mit Ivacaftor. Aufgrund der eingeschränkten Messbarkeit des FEV1% bei Kleinkindern in Studie 108 und der insgesamt fraglichen Aussagekraft der Messergebnisse sind hierzu keine validen Aussagen aus dieser Studie ableitbar.

Der FEV1 wird ferner als Surrogatendpunkt für die Morbidität und Mortalität herangezogen. Hinweise zur Patientenrelevanz dieses Endpunktes und einer Korrelation, insbesondere mit dem Gesamtüberleben, sind den Studienunterlagen zu entnehmen, ein kausaler Zusammenhang bleibt jedoch weiterhin offen. Hierzu fehlen prospektive Langzeitstudien.

Positive Effekte unter Ivacaftor in weiteren berücksichtigten Endpunkten zeigten sich lediglich hinsichtlich des BMI bei Kleinkindern in Studie 108 und der respiratorischen sowie einzelnen nicht-respiratorischen Domänen (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkung und Essstörung) des CFQ-R in Studie 110. Für den gewählten Schwellenwert von 4 Punkten hinsichtlich der respiratorischen Domäne des CFQ-R liegen derzeit keine Validierungsstudien für die relevante Zielpopulation vor. Für die weiteren Domänen wurden keine Responderanalysen durchgeführt. Nachträglich vom pU berechnete Werte des Hedges' g deuten jedoch sowohl in der respiratorischen Domäne als auch in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität und Gefühlslage auf das Vorliegen klinisch relevanter Verbesserungen hin.

Weitere Endpunkte wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. Veränderungen über die Zeit auf. Häufige Nebenwirkungen, die in beiden Studien unter Ivacaftor auftraten, waren insbesondere eine verstopfte Nase und Husten.

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) oder einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Ivacaftor ist zugelassen zur:

- Behandlung von Kleinkindern mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Anwendungsgebiet C).
- Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (Anwendungsgebiet D).

Die Nutzenbewertung von Ivacaftor basiert auf den zulassungsbegründenden Studien 108 und 110. Während es sich bei Studie 110 um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallel gruppierte Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen handelt, stellt die Studie 108 eine einarmige, offene, 2-teilige (Teil A und B) Studie der Phase III dar, in der primär die Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF zwischen 2 und 5 Jahren und einer CFTR-Gating-Mutation untersucht wurde.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung als patientenrelevant erachteten Endpunkte der Studien 108 und 110 werden in den beiden folgenden Tabellen 32 und 33 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ivacaftor, sofern zutreffend, 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.

Die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Studie 108 bezieht sich primär auf die Ergebnisse der gepoolten Analyse. Bei relevanten Unterschieden zwischen den einzelnen Dosisstrata (z. B. andere Effektrichtung, Häufigkeitsverteilung etc.) werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt. Insgesamt ist aufgrund des Studiendesigns von Studie 108 von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Bei den Ergebnissen zur Studie 110 wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen. Dies sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse in den Tabellen berücksichtigt werden.

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse zur Studie 108

Endpunkt		Effekt
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle innerhalb von 24 Wochen	Keine Ereignisse aufgetreten	n.b <sup>1)</sup>
<b>Morbidität</b>		
	<i>Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ± SD [95%-KI], p-Wert</i>	
Veränderung des BMI zu Woche 24 (z-Werte)	0,37±0,42 [0,22;0,52], p<0,0001	↑
	<i>Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)</i>	
<b>Anzahl an jedweder pulmonalen Exazerbation</b>		n.b <sup>1)</sup>
• IVA 50 mg	2 (20)	
• IVA 75 mg	13 (54,2)	
• Total	15 (44,1)	
<b>Anzahl an pulmonalen Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung</b>	2 (5,9) <sup>2)</sup>	
<b>Anzahl an pulmonalen Exazerbationen mit erforderlicher i.v.-Antibiotikagabe</b>	2 (5,9) <sup>2)</sup>	
	<i>Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95%-KI]</i>	
<b>Zeit bis zur ersten jedweden pulmonalen Exazerbation</b>	Tag 0 bis 15: 0,971 [0,809;0,996] Tag 16 bis 56: 0,821 [0,645;0,915] Tag 57 bis 112: 0,608 [0,423;0,751] Tag 113 bis 168: 0,539 [0,354;0,692]	n.b <sup>1)</sup>
<b>Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung</b>	Tag 0 bis 15: 0,971 [0,809;0,996] Tag 16 bis 56: 0,971 [0,809;0,996] Tag 57 bis 112: 0,940 [0,782;0,985] Tag 113 bis 168: 0,940 [0,782;0,985]	
<b>Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v.-Antibiotikagabe</b>	Tag 0 bis 15: 0,971 [0,809;0,996] Tag 16 bis 56: 0,971 [0,809;0,996] Tag 57 bis 112: 0,940 [0,782;0,985] Tag 113 bis 168: 0,940 [0,782;0,985]	
	<i>Mittelwert (SD); Median [Spannweite]</i>	
<b>Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation</b>		n.b <sup>1)</sup>
• IVA 50 mg	11,4 (27,88); 0 [0-87]	
• IVA 75 mg	22,09 (34,15); 9,74 [0-125,3]	
• Total	18,95 (32,39); 0 [0-125,3]	



<b>Sicherheit (primäres Studienziel)</b>		
	<i>Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)</i>	
<b>UE</b>		
• IVA 50 mg	10 (100)	n.b <sup>1)</sup>
• IVA 75 mg	23 (95,8)	
• Total	33 (97,1)	
<u>behandlungsbedingte UE</u>		
• IVA 50 mg	3 (30)	n.b <sup>1)</sup>
• IVA 75 mg	8 (33,3)	
• Total	11 (32,4)	
<b>SUE</b>	6 (17,6)	n.b <sup>1)</sup>
behandlungsbedingte SUE	1 (2,9)	
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b>	1 (2,9)	n.b <sup>1)</sup>
<b>Häufige UE unter Ivacaftor</b>		n.b <sup>1)</sup>
• Husten (IVA 50 mg / IVA 75 mg / Total)	4 (40,0) / 15 (62,5) / 19 (55,9)	
• verstopfte Nase (IVA 50 mg / IVA 75 mg / Total)	4 (40,0) / 5 (20,8) / 9 (26,5)	
• Infektionen der oberen Atemwege (IVA 50 mg / IVA 75 mg / Total)	1 (10,0) / 7 (29,2) / 8 (23,5)	
• Erbrechen (IVA 50 mg / IVA 75 mg / Total)	3 (30,0) / 7 (29,2) / 10 (29,4)	
• Rhinorrhoe (IVA 50 mg / IVA 75 mg / Total)	2 (20,0) / 5 (20,8) / 7 (20,6)	

<sup>1)</sup> Bei der Studie 108 handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms sind die Ergebnisse insgesamt mit einer hohen Ergebnisunsicherheit verbunden.

<sup>2)</sup> In beiden Dosierungen trat jeweils ein Ereignis auf.

Abkürzungen: n.b = nicht berichtet (kein Vergleichsarm); (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; N = Anzahl; mg = Milligramm; IVA = Ivacaftor; i.v. = intravenös; KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index

**Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse zur Studie 110 bei Patienten  $\geq 18$  Jahre**

<b>Endpunkt</b>	<b>IVA vs. Placebo</b>	<b>Effekt</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Todesfälle innerhalb von 24 Wochen</b>	Keine Ereignisse aufgetreten	n.b
<b>Morbidität</b>		
	<i>Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert</i>	
<b>Veränderung des absoluten BMI</b>	0,31 [-1,90;2,51]; p=0,785	↔
<b>Pulmonale Exazerbationen<sup>2)</sup></b>		
• Jedwede pulmonale Exazerbation ( <i>RR [95%-KI], p-Wert</i> )	0,92 [0,51;1,64], p=0,769	↔
• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation ( <i>HR [95%-KI], p-Wert</i> )	0,81 [0,35;1,86], p=0,614	↔
• Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation ( <i>Median, p-Wert</i> )	0 vs. 5, p=0,745	↔

<b>Lebensqualität</b>		
	<i>Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert</i>	
<b>Veränderung der Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R</b>	12,64 [5,02;20,25]; p=0,002	↑↑
<b>Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R<sup>2), 3), 4)</sup></b>		
• Körperliches Wohlbefinden	11,63 [3,40;19,86]; p=0,007	↑↑
• Vitalität	13,05 [4,26;21,84]; p=0,005	↑↑
• Gefühlslage	6,07 [1,87;10,26]; p=0,006	↑↑
• soziale Einschränkungen	6,63 [0,52;12,73]; p=0,034	↑↑
• Essstörung	5,23 [0,96;9,50]; p=0,018	↑↑
<b>Sicherheit</b>		
	<i>RR [95%-KI], p-Wert</i>	
<b>UE</b>	0,96 [0,86;1,07], p=0,449	↔
<b>SUE</b>	0,36 [0,08;1,62], p=0,184	↔
<b>UE, das zum Abbruch der Studie führte</b>	---	---
	<i>Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)</i>	
<b>Häufige UE unter Ivacaftor</b>		n.b
• Kopfschmerzen	4 (16,7) vs. 3 (11,5)	
• Husten	9 (37,5) vs. 7 (26,9)	
• vermehrter Auswurf	5 (20,8) vs. 4 (15,4)	
• verstopfte Nase	5 (20,8) vs. 1 (3,8)	
• Keuchen	4 (16,7) vs. 1 (3,8)	
• Oropharyngeale Schmerzen	4 (16,7) vs. 0	
• Durchfall	4 (16,7) vs. 3 (11,5)	

<sup>1)</sup> basieren auf Definition 1 (siehe Tabelle 11). Für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die eine Hospitalisierung bzw. i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, traten zu wenig Ergebnisse auf, um ein valides HR zu berechnen.

<sup>2)</sup> Darstellung fokussiert auf Domänen mit einem statistisch signifikanten Ergebnis

<sup>3)</sup> Vom pU post-hoc berechnete Werte des Hedges' g: Körperliches Wohlbefinden: 0,80 [0,23;1,37]; p=0,006 / Vitalität: 0,85 [0,28;1,42]; p=0,004 / Gefühlslage: 0,83 [0,26;1,40]; p=0,004 / soziale Einschränkungen: 0,62 [0,06;1,18]; p=0,031 / Essstörungen: 0,69 [0,13;1,26]; p=0,016

<sup>4)</sup> Es wurde nicht für multiples Testen adjustiert

Abkürzungen: n.b = nicht berichtet (kein Vergleichsarm); (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; N = Anzahl; mg = Milligramm; IVA = Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; BMI = Body Mass Index

## Referenzen

1. **Boucher RC.** Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007;58:157-170.
2. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).** Beratung nach § 8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme: G-BA-Anfrage vom 24.09.2012 zu Vertex Pharmaceuticals, Lumacaftor und Ivacaftor. 2012.
3. **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(2):416-469.
4. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Clinical Growth Charts [online]. 04.08.2009. Atlanta (USA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. [Zugriff: 19.01.2016]. URL: [http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm).
5. **Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW.** Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(3):204-209.
6. **De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L.** The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13(4):403-409.
7. **Derichs N, Jin BJ, Song Y, Finkbeiner WE, Verkman AS.** Hyperviscous airway periciliary and mucous liquid layers in cystic fibrosis measured by confocal fluorescence photobleaching. *FASEB J* 2011;25(7):2325-2332.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis (EMA/CHMP/EWP/9147/2008-corr\*) [online]. London (GBR): EMA; 2009. [Zugriff: 19.01.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf).
9. **European Medicines Agency (EMA).** Kalydeco (Ivacaftor): European public assessment report EMEA/H/C/002494/II/0027 [online]. 24.09.2015. London (GBR): EMA. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002494/WC500198919.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198919.pdf).
10. **European Medicines Agency (EMA).** Kalydeco (Ivacaftor): European public assessment report EMEA/H/C/002494/X/0034/G [online]. 24.09.2015. London (GBR): EMA. [Zugriff: 22.10.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002494/WC500198918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198918.pdf).
11. **Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al.** Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(10):637-642.

12. **Hankinson JL, Odenchantz JR, Fedan KB.** Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-187.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 19.01.2016]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
14. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al.** 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11(246):1-190.
15. **McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML.** Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361(9370):1671-1676.
16. **McKone EF, Goss CH, Aitken ML.** CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;130(5):1441-1447.
17. **Merk D, Schubert-Zsilavec M.** Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov* 2013;8(6):691-708.
18. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.
19. **Mukoviszidose Institut.** Brief an Vertex Pharmaceuticals: Re: Interim Report - Part 2 (Mutationsdaten, die für den Berichtsband 2012 genutzt wurden). 07.05.2015.
20. **O'Sullivan BP, Freedman SD.** Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373(9678):1891-1904.
21. **Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara 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(6):1610-1618.
22. **Ratjen F, Tullis E.** Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Eds). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
23. **Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245(4922):1059-1065.
24. **Sens B, Stern M.** Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Mukoviszidose e.V., Mukoviszidose Institut; 2013.
25. **Sheppard MN, Nicholson AG.** The pathology of cystic fibrosis. *Curr Diagn Pathol* 2002;8(1):50-59.

26. **Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD.** Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Top Med Chem* 2008;3:91-120.
27. **Vertex Pharmaceuticals.** Clinical Study Report. Study VX11-770-108. A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR-Gating Mutation. 19.08.2014. Version 1.0. 2014.
28. **Vertex Pharmaceuticals.** Clinical Study Report. Study VX11-770-110. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have The R117H-CFTR Mutation. 26.03.2014. Version 1.0. 2014.
29. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivacaftor (Kalydeco), Modul 4A, Zystische Fibrose (Stand 13.08.2012) [online]. 2012. [Zugriff: 07.07.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13\\_Modul4A\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13_Modul4A_Ivacaftor.pdf).
30. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivacaftor (Kalydeco), Modul 4B, Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349S, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Stand 22.08.2014) [online]. 2014. [Zugriff: 07.07.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-620/2014-08-22\\_Modul4B\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-620/2014-08-22_Modul4B_Ivacaftor.pdf).
31. **Vertex Pharmaceuticals.** Post Hoc Analysis. Study VX-11-770-110. 2014.
32. **Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E, et al.** Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):787-794.