Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco)

Vertex Pharmaceuticals Limited

Modul 4 B

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.08.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 9
Abkürzungsverzeichnis 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 25
4.2.1 Fragestellung 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 37
4.2.5.3 Meta-Analysen 45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 73
4.3.1.3.1 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen – RCT 74
4.3.1.3.2 Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen – RCT 84

4.3.1.3.3 Morbidität: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen – RCT 94
4.3.1.3.4 Morbidität: Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT 103
4.3.1.3.5 Morbidität: Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen – RCT 109
4.3.1.3.6 Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8 – RCT 113
4.3.1.3.7 Mortalität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen – RCT 118
4.3.1.3.8 Mortalität: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen – RCT 118
4.3.1.3.9 Supportiv: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen – RCT 118
4.3.1.3.10 Sicherheit und Verträglichkeit: Inzidenz unerwünschter Ereignisse innerhalb von 8 Wochen – RCT 126
4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT 141
4.3.1.3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 157
4.3.2 Weitere Unterlagen 165
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 165
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 165
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 165
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 166
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 166
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 168
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 169
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 169
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 169
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 170
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 170
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 171
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 171
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 171
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 172
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 172
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 172
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 173
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 173
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 173
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 173
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 174
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 185
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 185

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 185
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 186
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 186
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 186
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 194
4.7 Referenzliste ... 195
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 203
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 207
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 210
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 212
Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 219
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 252

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor 16
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor 28
Tabelle 4-3: Ähnlichkeit der mit CF assoziierten klinischen Parameter und der Morbidität bei verschiedenen Gatingmutationen des CFTR-Gens 30
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation - Charakteristika zu Studienbeginn - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 63
Tabelle 4-12: Anamnestische Merkmale der zystischen Fibrose bei mindestens 15% der Patienten (FAS) 65
Tabelle 4-13: Begleitmedikationen, von mindestens 15% der Patienten eingenommen (FAS) 66
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Patientendisposition 67
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" 75
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 78

Tabelle 4-21: Responder-Analysen für die Veränderung der Punktzahl auf dem CFQ-R-Fragebogen (FAS) 79

Tabelle 4-22: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R nach Version des Fragebogens (FAS) 81

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen" 85

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen" pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 89

Tabelle 4-27: Responder-Analysen für die Veränderung der Lungenfunktion (FAS) 90

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für "Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen" 92

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen" 95

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen" pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 100

Tabelle 4-33: Responder-Analysen für die Veränderung des *Body Mass Index* (FAS) 101

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen" 104

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen" 110

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 112

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ 114
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 116
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ 119
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 123
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8“ . 127
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-48: Zusammenfassung des Auftretens unerwünschter Ereignisse bis Woche 8 (*Safety Set*) 130
Tabelle 4-49: Inzidenz der bei mindestens 3% der Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 8 (*Safety Set*) 131
Tabelle 4-50: Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 8 (*Safety Set*) 137
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen des primären und der sekundären Endpunkte nach Alter, FEV1% und geografischer Region (FAS) 143
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen des primären und der sekundären Endpunkte nach Geschlecht, Infektionsstatus mit *P. aeruginosa* zu Studienbeginn und Veränderung des FEV_1% in Woche 8 relativ zu Studienbeginn (FAS) 145
Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach Alter (*Safety Set*) 149
Tabelle 4-54: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach Geschlecht (*Safety Set*) 151
Tabelle 4-55: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach FEV_1% zu Studienbeginn (*Safety Set*) 153
Tabelle 4-56: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach geografischer Region (*Safety Set*) 156
Tabelle 4-57: Übersicht der Behandlungseffekte von Ivacaftor vs. Placebo nach 8-wöchiger Behandlung aus RCT (FAS) 158

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 166
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 166
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 167
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 167
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 168
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 170
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 170
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 171
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 172
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 185
Tabelle 4-68: Modelle mit FEV_1% als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose 190
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-770-111 220
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-770-111 253

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Behandlungseffekt bezüglich der Lungenfunktion (FEV_1%) in den Studien VX08-770-102, VX08-770-103 und VX12-770-111 30

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns 68

Abbildung 4: „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS) 79

Abbildung 5: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen (FAS) 80

Abbildung 6: „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS) 90

Abbildung 7: Responderanalyse der Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen (FAS) 91

Abbildung 8: „Veränderung des Körpergewichts (altersabhängiger z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen pro Visite" (FAS) 101

Abbildung 9: Responderanalyse der Veränderung des *Body Mass Index* innerhalb von 8 Wochen (FAS) 102

Abbildung 10: Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen Therapie (Einnahme von Studienmedikation in Behandlungssequenz 1 und Behandlungssequenz 2) (FAS) 106

Abbildung 11: Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen (FAS) 107

Abbildung 12: Ereignisfreies Intervall ohne mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen (FAS) 107

Abbildung 13: „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS) 124

Abbildung 14: Responderanalyse der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen 125

Abbildung 15: „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS) 177

Abbildung 16: „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS) 178

Abbildung 17: „Veränderung des Körpergewichts (altersabhängiger z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS) 179

Abbildung 18: Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen (FAS) 180

Abbildung 19: „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS) 181

Abbildung 20: Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8 (Safety Set)..... 182
Abbildung 21: Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 8 (Safety Set) 183
Abbildung 22: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre..... 188
Abbildung 23: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV_1%..... 189
Abbildung 24: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom größenabhängigen Gewicht 192
Abbildung 25: Patientenfluss der Studie VX12-770-111 251

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl. *Analysis of covariance*)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
BMI	*Body Mass Index*
BSC	*Best Supportive Care*
CCS	*Complete Case Set*
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CF	Zystische Fibrose (engl. *Cystic Fibrosis*)
CFQ-R	*Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*
CFTR	*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
CHMP	*Committee for Human Medicinal Products for Human Use*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COPD	*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
CRF	*Case Report Form*
CSR	Klinischer Studienbericht (engl. *Clinical Study Report*)
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIOS	Distales ileales Obstruktionssyndrom
DMC	*Data Monitoring Committee*
DMPK	*Drug Metabolism and Pharmacokinetics*
eCRF	*Electronic Case Report Form*
EKG	Elektrokardiogramm

EMA	*European Medicines Agency*
EU	Europäische Union
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FAS	*Full Analysis Set*
FEF	Forcierter Exspirationsfluss
FEV_1	Forciertes Einsekundenvolumen (engl. *Forced Expiratory Volume in 1 second*)
FEV_1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
FVC	Forcierte Vitalkapazität (engl. *Forced Vital Capacity*)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GG	γ-Glutamyltranspeptidase
GPS	*Global Patient Safety*
i. v.	intravenös
ICH GCP	*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practice*
ICTRP	*International Clinical Trial Registry Platform*
IL	Interleukin
ITT	*Intention To Treat*
IVRS	*Interactive Voice Response System*
IWRS	*Interactive Web Response System*
KI	Konfidenzintervall
LMM	Lineares Modell mit gemischten Effekten (engl. *Linear Mixed Effects Model)*
LOCF	*Last Observation Carried Forward*
LS	*Least Squares*
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz *(*engl. *Minimal Clinically Important Difference)*
MD	*Medical Doctor*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MMRM	Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (engl. *Mixed Effects Model for Repeated Measures)*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
OR	*Odds Ratio*
PD	Pharmakodynamik
PE	Pulmonale Exazerbation
PK	Pharmakokinetik
PPS	*Per Protocol Set*
PRO	*Patient-Reported Outcome*
PT	*Preferred Term*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RR	Relatives Risko
SAS	*Safety (Analysis) Set*
SD	Standardabweichung (engl. *Standard Deviation*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl. *System Organ Class*)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	*Treatment Emergent Adverse Event*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (engl. *Upper Limit of Normal*)
USA	Vereinigte Staaten *(*engl. *United States of America)*
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (Kalydeco) bei der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* anhand von patientenrelevanten Endpunkten nachzuweisen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation von Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von mindestens 6 Jahren und einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Patientenrelevante Endpunkte betreffen Mortalität, Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Aufgrund der geringen Inzidenz der CF in der Bevölkerung handelt es sich bei dieser Krankheit um ein seltenes Leiden. Dieser Sachverhalt wurde am 08. Juli 2008 von der EMA unter der *orphan decision number* EU/3/08/556 bestätigt. Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, geregelt in §12, Absatz 1, Satz 1, gilt der Zusatznutzen von Ivacaftor daher durch die Zulassung als belegt.

Grundlage der Zulassung sowie der vorliegenden Nutzenbewertung bildet die Studie VX12-770-111, welche sich auf die Erweiterung der Indikation von Ivacaftor auf sämtliche CF-Patienten bezieht, die eine der oben genannten Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen tragen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur *Best Supportive Care* (BSC) im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter von mindestens 6 Jahren, welche eine der o.g. Mutationen im CFTR-Gen tragen. Die Mortalität wurde in der zugrunde liegenden Studie VX12-770-111 zwar nicht explizit als Endpunkt untersucht, diese wird im vorliegenden Dossier dennoch über die Surrogatparameter Lungenfunktion und Gewicht diskutiert.

Datenquellen

Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte auf Grundlage der Studie VX12-770-111 zur Indikationserweiterung von Ivacaftor auf Patienten, welche eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen tragen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird gegenüber der alleinigen Therapie mit der *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet.

Zur Erfassung sämtlicher Studiendaten im relevanten Indikationsgebiet von Ivacaftor wurde neben einer bibliografischen Literaturrecherche eine Studienregistersuche nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den gängigen Studienregistern durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden folgende Einschlusskriterien für die Aufnahme von Studien in das vorliegende Nutzendossier definiert:

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor

Kriterium	**Bedingung**
Patientenpopulation	An CF leidende Patienten im Alter von 6 Jahren, welche eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen tragen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R
Intervention	Behandlung mit Ivacaftor unter zeitgleicher Therapie mit *Best Supportive Care*
Kontrollgruppe	Behandlung mit Placebo unter zeitgleicher Therapie mit *Best Supportive Care*
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden: ▪ Lebensqualität: o Veränderung der Punktzahl auf dem Fragebogen *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (CFQ-R, Domäne Atmungssystem) ▪ Morbidität: o Veränderung der Lungenfunktion (forciertes Einsekundenvolumen, FEV_1%) o Veränderung des Körpergewichts (BMI absolut, normalisiert als z-Wert) o Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen ▪ Mortalität: o Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) o Veränderung des Körpergewichts (BMI absolut, normalisiert als z-Wert) ▪ Supportive Endpunkte: o Chloridkonzentration im Schweiß als Marker für das Ausmaß eines Gatingdefekts im CFTR-Protein
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen
Publikationstyp	Vollständige Publikation gemäß CONSORT-Statement oder Studienbericht
Ausschlusskriterien	▪ Tierexperimentelle Studien ▪ Nicht kontrollierte Studien
BMI: *Body Mass Index*; CF: zystische Fibrose; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; CONSORT: *Consolidated Standards Of Reporting Trials*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent	

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

Die Methoden zur Bewertung der Aussagekraft bestanden in der Extraktion der Studiendaten, Prüfung der Studienmethodik hinsichtlich Qualitätskriterien nach *Consolidated Standards Of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement und der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studienergebnisse aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien. Die Extraktion der Studien erfolgte anhand der Anforderung des CONSORT-Statements. Dabei wurden die Studienpopulationen anhand demografischer Daten (Alter, Geschlecht, Körpergewicht) und krankheitsspezifischer Parameter zu Studienbeginn (Lungenfunktion, Lebensqualität, CFTR-Funktion) sowie die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

Als Parameter für die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte gingen folgende Dimensionen ein: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, Mortalität (anhand von Surrogatparametern) sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Lebensqualität wurde in Form des Fragebogens „*Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*“ (CFQ-R), insbesondere anhand der Domäne „Atmungssystem“ erhoben.

Die Lungenfunktion, das Körpergewicht sowie pulmonale Exazerbationen (PE) wurden als Morbiditätsparameter untersucht.

Eine verringerte Lungenfunktion in Form des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1%) beschreibt das Ausmaß der Erkrankung der Atemwege.

Ein für das entsprechende Alter angemessenes Körpergewicht spricht für ein normales Gedeihen und einen gesunden körperlichen Allgemeinzustand. Dieses wurde als Absolutwert erfasst, sowie zur Entzerrung als z-Werte des *Body Mass Index* (BMI) normiert. Diese Standardisierung führt zu BMI-Werten mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von 1. Durch diese Transformation wird eine Vergleichbarkeit des Körpergewichts und des BMI in der untersuchten Studienpopulation mit der Gesamtpopulation ermöglicht.

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen wurden in Form ereignisfreier Intervalle, Ereignisdauern (Gesamttage) sowie deren Inzidenz quantifiziert. Zudem wurden pulmonale Exazerbationen dokumentiert, die zur Krankenhauseinweisung bzw. zur Gabe intravenöser Antibiotika führten.

Es wurden keine direkten Mortalitätsparameter untersucht, weil sich aufgrund der Seltenheit der CF kontrollierte Studien über diesen Parameter nicht praktisch realisieren lassen (siehe Abschnitt 4.5.4). FEV_1% und BMI dienen jedoch auch als Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Ivacaftor wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Chloridkonzentration im Schweiß wurde gemessen, um einen Nachweis für den Effekt von Ivacaftor auf das funktionsgestörte CFTR-Kanalprotein zu erbringen und diente als supportiver Parameter.

Für die oben genannten Parameter wurde jeweils die Veränderung zum Baselinewert der jeweiligen Studienphase in Studienteil 1 gemessen. Anhand dieser Daten wurden statistische Vergleiche zwischen der Therapie mit *Best Supportive Care* plus Ivacaftor und *Best Supportive Care* plus Placebo angestellt.

Das Verzerrungspotenzial der Studien wurde entsprechend sowohl studienübergreifend als auch nach diesen Endpunkten getrennt untersucht. Dieses Prozedere entspricht der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vom 18. April 2013.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die hier dargestellte Zusammenfassung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie VX12-770-111 zu Ivacaftor bezüglich der Indikationserweiterung auf CF-Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Es handelt sich hier ausnahmslos ebenfalls um Gatingmutationen des CFTR-Gens, also einen Mutationstyp, bei dem Ivacaftor bereits 2012 (für den Effekt bei der Gatingmutation G551D) einen beträchtlichen Zusatznutzen vom G-BA attestiert bekam. In diese Studie wurden insgesamt 39 Patienten eingeschlossen und die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo über einen Zeitraum von insgesamt 20 Wochen mit einem Crossover der Behandlungen zwischen den Behandlungsarmen untersucht. Das Crossover-Design mit einer 1:1 Randomisierung zu den beiden Behandlungssequenzen erlaubt einen “within-subject” Vergleich der Wirkungen von Ivacaftor. Zusätzlich zu der erhöhten Power eines Crossover-Designs bei einer begrenzten Anzahl von Studienteilnehmern mit unterschiedlichen Genotypen ermöglicht dieses Design Phasen sowohl aktiver Behandlung als auch mit Placebo bei jedem Patienten zur Ermittlung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Ivacaftor.

<u>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ auf dem CFQ-R</u>

Die 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen respiratorischer Symptome, deren Beeinträchtigung des Patienten anhand der Domäne „Atmungssystem“ erfasst wurde.

Die mittlere absolute Veränderung in dieser Domäne nach 8 Wochen der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert war unter Ivacaftor größer als unter Placebo (8,9385 Punkte

vs. -0,6720 Punkte), der geschätzte Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 9,6105 Punkte (95% Konfidenzintervall, KI: [4,4874; 14,7336]) und war statistisch signifikant (p=0,0004).

In der Literatur wird eine Differenz von mindestens 4 Punkten als klinisch relevant definiert (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID). Diese wurde für diesen Endpunkt um mehr als das Doppelte überschritten. Entsprechend dieses substanziellen Behandlungseffekts besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich der Punktzahl im CFQ-R und damit bezüglich der Lebensqualität.

Auch die Behandlungseffekte im CFQ-R in den nicht-respiratorischen Domänen lagen zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor: Zwischen 0,6028 Punkte (Domäne „Nahrungsaufnahme“) und 4,0313 Punkte (Domäne „Verdauung“). Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Weitere Analysen ergaben signifikante Unterschiede für Heranwachsende und Erwachsene in der Domäne „Vitalität“ von 7,0902 Punkten (95% KI: [2,3971; 11,7832], p=0,0041) sowie in der Domäne „Gesundheitszustand“ von 8,2325 Punkten (95% KI: [2,8247; 13,6404], p=0,0038). Des Weiteren zeigte sich in der Version des Fragebogens für Eltern und Erziehungsberechtigte ein signifikanter Unterschied in der Domäne „Physisch“ von 10,1078 Punkten (95% KI: [1,0768; 19,1387], p=0,0310) sowie in der Domäne „Verdauung“ von 6,4910 Punkten (95% KI: [0,0767; 12,9054], p=0,0478).

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion

Bei der spirometrisch bestimmten Lungenfunktion (FEV_1%) handelt es sich um einen gut etablierten Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz bei der zystischen Fibrose: Die Messung des FEV_1% wird in der Pneumologie als eine gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben verwendet. Daher stellt das FEV_1% einen Standardparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik dar, der das Ausmaß der Lungenerkrankung (Morbidität) beschreibt (siehe auch Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Ivacaftor bei Patienten mit G551D-Mutation vom 7.2.2013). Ebenso dient das FEV_1% als Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4).

Unter der Behandlung mit Ivacaftor wurden substanzielle, konsistente und statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion nachgewiesen. Die mittlere absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber dem Ausgangswert innerhalb von 8 Wochen war unter der Behandlung mit Ivacaftor größer als unter Placebo (7,4868% vs. -3,1912%), welches einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt von 10,6780% (95% KI: [7,2559; 14,1000], p<0,0001) gleichkam. Die beobachtete Variabilität in Form der Standardabweichung entsprach den Erwartungen bei Patienten mit CF.

Auch der Absolutwert des FEV_1 verbesserte sich mit einem Unterschied von 349 ml zwischen den mit Ivacaftor und Placebo behandelten Patienten. Die MCID des FEV_1 für chronisch

obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) ist bei 100-140 ml angesiedelt. Aufgrund der obstruktiven Symptomatik der CF bezüglich der Atemwege kann von einer Vergleichbarkeit zwischen der MCID für COPD und CF ausgegangen werden. Die Verbesserung unter Ivacaftor liegt damit deutlich und weit über der MCID. Dieses Ergebnis ist mit der oben gezeigten verbesserten Lebensqualität konsistent bzw. die verbesserte Lebensqualität kann als Bestätigung dafür gesehen werden, dass die klinische Relevanzschwelle auch beim FEV_1% klar überschritten wurde.

Anhand weiterer spirometrischer Parameter ($FEF_{25\%-75\%}$ und FEV_1/FVC) wurden substanzielle und konsistente Verbesserungen unter der Behandlung mit Ivacaftor nachgewiesen.

Die Analyse dieses Endpunkts zeigte einen substanziellen und signifikanten Behandlungseffekt. Diese Verbesserung der Lungenfunktion setzte rasch ein und blieb im Behandlungsverlauf stabil. Entsprechend besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich der Lungenfunktion und damit der Morbidität.

Morbidität: Veränderung des Körpergewichts in Form des BMI

Das Körpergewicht (ausgedrückt als BMI und altersabhängiger z-Wert des BMI) stellt eine wichtige klinische Größe bei Patienten mit CF dar, und ein unzureichendes Gewicht wird als typische Manifestation der CF angesehen, es geht einher mit z. B. Malabsorption und erhöhten kalorischen Anforderungen aufgrund der chronischen Lungenerkrankung (siehe auch Abschnitt 4.5.4). Entsprechend handelt es sich bei der Messung des Gewichts um einen klinisch akzeptierten Parameter mit hoher Relevanz für Patienten mit CF und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien gegen die mit CF assoziierte Symptomatik (siehe auch Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Ivacaftor bei Patienten mit G551D-Mutation vom 7.2.2013).

Die 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor führte bei den Patienten zu einer klinisch relevanten und signifikanten Erhöhung des BMI. Die mittlere absolute Veränderung des BMI nach 8 Wochen der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert war unter Ivacaftor größer als unter Placebo (0,6787 kg/m^2 vs. 0,0163 kg/m^2), der geschätzte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen betrug 0,6624 kg/m^2 (95% KI: [0,3366; 0,9881]) und war statistisch signifikant ($p<0,0001$).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Veränderung des altersabhängigen z-Werts des BMI, welcher sich unter Ivacaftor im Gegensatz zu Placebo verbesserte (0,2437 vs. -0,0392). Der Behandlungseffekt betrug 0,2830 Punkte (95% KI: [0,1167; 0,4492]) und war ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,0010$).

Gemäß der Ernährungsrichtlinien für Patienten mit CF sind diese ausgeprägten Unterschiede der nach Alter adjustierten Parameter für den Ernährungszustand klinisch wertvolle Ergebnisse. Sie weisen einen insbesondere für Kinder normalisierten Ernährungszustand und

eine Verbesserung der Gedeihstörung aus, was zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Dies bedeutet, dass die mit Ivacaftor behandelten Patienten ein für ihr Alter im Mittel besseres Gewicht erreichten, welches einen Hinweis auf eine Verbesserung der Entwicklungsbeeinträchtigung darstellt. Entsprechend besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich des Ernährungszustandes. Ein noch ausgeprägterer Effekt auf den BMI ist bei längerer Behandlungsdauer als 8 Wochen wahrscheinlich, wie in Studie 102 und 103 in Anwendungsgebiet A gezeigt. Da es sich bei der dort untersuchten G551D-Mutation ebenfalls um eine Gatingmutation handelte, sind die Ergebnisse mutmaßlich übertragbar.

Morbidität: Pulmonale Exazerbationen

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich um die häufigste Ursache für Morbidität und eine verringerte Lebensqualität bei Patienten mit CF. Entsprechend stellen die Häufigkeit dieser Ereignisse, die Dauer und das ereignisfreie Intervall ohne pulmonale Exazerbationen klinisch bedeutsame Endpunkte sowohl für die behandelnden Ärzte als auch für die Patienten dar. Dazu zählen zudem pulmonale Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen und solche, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden müssen.

Die Ergebnisse der Studie VX12-770-111 lassen darauf schließen, dass ein größerer Patientenanteil unter der Behandlung mit Ivacaftor von pulmonalen Exazerbationen verschont blieb als unter Placebo. Diesbezügliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch vor dem Hintergrund der 8-wöchigen Therapiedauer und der geringen Patientenzahl nicht statistisch signifikant, daher lässt sich der Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo anhand dieses Endpunktes nicht quantifizieren. In Studie 102 in Anwendungsgebiet A konnte die Exazerbationsreduktion nach 24 und 48 Wochen gezeigt werden und wurde vom G-BA bestätigt. Da es sich dabei ebenfalls um CF-Patienten mit einer Gatingmutation handelte, ist es wahrscheinlich, dass auch Patienten mit Gatingmutationen wie in VX12-770-111 untersucht bei längerer Behandlung hinsichtlich der Exazerbationen deutlicher profiteren.

Mortalität: Veränderung der Lungenfunktion sowie Veränderung des Körpergewichts in Form des BMI

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung kommt den Parametern Lungenfunktion und BMI eine doppelte Rolle zu. Diese werden zur Beurteilung von Morbidität und Mortalität herangezogen, denn sowohl die Lungenfunktion als auch der Ernährungsstatus sind mit der Mortalität bei CF assoziiert.

Die Behandlung mit Ivacaftor über 8 Wochen führte zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion sowie zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsam verbesserten Ernährungssituation im Sinne eines verbesserten BMI. Der Behandlungseffekt bezüglich des FEV_1% mit Ivacaftor vs. Placebo betrug 10,6780% ($p<0,0001$). Der Behandlungseffekt bezüglich des altersabhängigen z-Werts des BMI betrug 0,2830 Punkte ($p=0,0010$).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist von einer geringeren Mortalität der mit Ivacaftor behandelten Patienten auszugehen. Diese Schlussfolgerung wird von den bestehenden Mortalitätsmodellen bei CF unterstützt (siehe Abschnitt 4.5.4).

Supportiv: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

Bei diesem Parameter handelt es sich um das häufigste diagnostische Werkzeug für die zystische Fibrose, da dieser ein Maß für die Aktivität der betroffenen Transmembran-Chloridkanäle darstellt.

Die mittlere absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß nach 8 Wochen der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert war unter Ivacaftor größer als unter Placebo (-52,2801 mmol/l vs. -3,1134 mmol/l), der geschätzte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen betrug -49,1667 mmol/l (95% KI: [-56,9527; -41,3807]) und war statistisch signifikant (p<0,0001).

Die Konzentration von Chloridionen im Schweiß diente als diagnostisches Werkzeug zur Ermittlung der CFTR-Funktion und erlaubt im Rahmen dieses Nutzendossiers die Feststellung, dass Ivacaftor die Funktion des CFTR-Proteins verbessert. Ivacaftor führte zu einer schnellen Reduktion der Konzentration von Chlorid im Schweiß, die bereits nach 2 Wochen nachweisbar war (erste Messung nach der jeweiligen Baseline) und für die gesamte 8-wöchige Behandlungsdauer bestand. Diese Ergebnisse bestätigen die Modulationsfunktion von Ivacaftor auf das CFTR-Protein. Diese Tatsache spiegelt sich auch in der Verbesserung der Lungenfunktion wider.

Responder-Analyse

Anhand der Responder-Analyse wurde ersichtlich, dass unter der Behandlung mit Ivacaftor mehr als 70% der Patienten nach 8 Wochen eine Verbesserung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R um ≥4 Punkten zeigten. Etwa die Hälfte der Patienten zeigten eine ≥5%-ige Response bezüglich des FEV_1% und eine Response von ≥0,46 kg/m^2 bezüglich des BMI. Mehr als 80% der Patienten zeigten eine Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß um ≥20 mmol/l.

Im Gegensatz dazu betrug der Responderanteil bezüglich der Verbesserung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R nach 8 Wochen unter Placebo nur knapp 30%. Lediglich einer der mit Placebo behandelten Patienten zeigte eine Verbesserung des FEV_1% um ≥5%. Unter Placebo zeigten zudem weniger als 25% der Patienten eine positive Response von ≥0,46 kg/m^2 bezüglich des BMI, und die Verringerung der Chloridkonzentration um ≥20 mmol/l beschränkte sich auf etwa 8% der Patienten.

Fazit zur Wirksamkeit:
Insgesamt belegen diese Ergebnisse die hohe Wirksamkeit von Ivacaftor bei der Behandlung der CF bei Patienten mit einer der nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen, die von der Zulassung umfasst sind, sowie konsistente Verbesserungen pulmonaler und extrapulmonaler Symptome innerhalb der 8-wöchigen Behandlungsphase.

Sicherheit von Ivacaftor

Die Ergebnisse der Sicherheitsbewertung von Ivacaftor aus Teil 1 der Studie VX12-770-111 entsprechen dem anhand vorhergehender klinischer Studien etablierten Sicherheitsprofil von Ivacaftor. Die Verabreichung von 150 mg Ivacaftor q12h im Zeitraum von jeweils 8 Wochen pro Behandlungsphase in Studienteil 1 wurde von den Patienten gut vertragen. Der Gesamtanteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% vs. 83,8%). Entsprechend den Erwartungen bei Patienten mit CF handelte es sich bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen (UE) unter Ivacaftor und Placebo um infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten. Beide UE traten unter der Behandlung mit Ivacaftor seltener auf als unter Placebo (infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF: 23,7% vs. 29,7%; Husten: 15,8% vs. 18,9%).

Aufgrund der geringeren Inzidenz von UE, von Hospitalisierungen aufgrund infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF, schwerer UE und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) unter der Behandlung mit Ivacaftor als mit Placebo wird Ivacaftor ein günstiges Sicherheitsprofil zugeschrieben. Dieses wird durch die Tatsache untermauert, dass keiner der Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation abbrach oder die Studie aus Gründen der Sicherheit verließ. In beiden Behandlungsarmen war der Schweregrad der meisten UE leicht oder mittel, und die meisten UE wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Als Schlussfolgerung aus den Ergebnissen zum medizinischen Zusatznutzen wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* im Rahmen dieses Nutzendossiers insgesamt als beträchtlich quantifiziert.

Dieses Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund der Datenlage im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angebracht.

Im Gegensatz zu den verfügbaren pharmakologischen Interventionen mit einer Zulassung bei CF setzt die Behandlung mit Ivacaftor bei der bestehenden Fehlfunktion im CFTR-Protein an und führt zu einer breiten Palette von patientenrelevanten Verbesserungen: eine Verbesserung der Lebensqualität, der Lungenfunktion, des Körpergewichts und eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen. Dabei handelt es sich um substanzielle und dauerhafte Verbesserungen pulmonaler und extrapulmonaler Parameter.

Insgesamt führte die Therapie mit Ivacaftor zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen respiratorischer Symptome im CFQ-R-Fragebogen, zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion, zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsam verbesserten Ernährungssituation sowie zu einer Reduktion pulmonaler Exazerbationen. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist auch von einer geringeren Mortalität der mit Ivacaftor behandelten Patienten auszugehen, denn

Lungenfunktion und Ernährungsstatus sind mit der Mortalität bei CF assoziiert, genauso wie die Frequenz pulmonaler Exazerbationen. Eine bedeutsame Verschlechterung der Wirksamkeit von Ivacaftor für bestimmte Subgruppen war nicht festzustellen. Es wurden unter der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo (bzw. der Best Supportive Care) keine Sicherheitsbedenken identifiziert.

Zwar wurden in die Studie VX12-770-111 keine Patienten mit einem FEV_1% <40% eingeschlossen, allerdings zeigen mittlerweile vorliegende Daten bei Patienten mit der G551D-Gatingmutation, dass die Behandlungsergebnisse bei solchen Patienten vergleichbar sind mit den Ergebnissen bei Patienten mit einem FEV_1%-Ausgangswert >40 % [1, 2].

Entsprechend ist eine Therapie mit Ivacaftor für Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene zur Behandlung der zystischen Fibrose beim Vorliegen einer der nicht-G551D- Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen, die von der Zulassung umfasst sind, indiziert. Diese kausal am funktionsgestörten CFTR-Protein ansetzende Behandlung führt bei dieser Patientenpopulation zu einem beträchtlichen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen gegenüber einer alleinigen Behandlung mit *Best Supportive Care*.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (Kalydeco) bei der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit nachzuweisen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation von Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von mindestens 6 Jahren und einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Der Nachweis wird auf Basis von RCT geführt.

Patientenpopulationen

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor entspricht der in der Zulassung definierten:

- Patienten mit CF im Alter von mindestens 6 Jahren, welche eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen tragen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor in einer Dosis von zweimal täglich 150 mg. Das Präparat wird als Filmtablette unzerkaut eingenommen.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlungsstrategie ermöglichten. Die stattdessen eingesetzten Medikamente umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als *Best Supportive Care*, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben.

Endpunkte

Im vorliegenden Nutzendossier wurden Endpunkte eingeschlossen, die aufgrund ihrer Patientenrelevanz und auf Grundlage etablierter Richtlinien und Vorgaben für einen Vergleich der Wirksamkeit von Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* als geeignet betrachtet wurden. Dagegen wurden aus der zur Verfügung stehenden Studie solche Endpunkte ausgeschlossen, die keine direkte oder indirekte Relevanz für die Behandlung von Patienten mit CF darstellen, z. B. rein pharmakologische Parameter ohne messbare Auswirkungen auf die Betroffenen. Folgende Endpunkte wurden in dieser Nutzenbewertung betrachtet:

- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens mit besonderem Fokus auf die bei CF bedeutsamste Domäne „Atmungssystem“ erfasst.
- Die Morbiditätsendpunkte bestanden in der Erhebung der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Messung des Körpergewichts (BMI). Bei diesen Endpunkten handelt es sich um etablierte und validierte Bezugsmaße für den Krankheitsverlauf bei CF [3].
- Die Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen wurde flankierend analysiert, um als Morbiditätsparameter die mit der CF assoziierten schweren Komplikationen zu untersuchen.
- Es wurden Surrogatendpunkte für die Mortalität eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung konnten keine interventionellen Untersuchungen in der vorliegenden Indikation identifiziert wurden, welche die Mortalität bei zystischer Fibrose direkt erfassten, die Veränderung der Lungenfunktion und des Körpergewichts stellen jedoch etablierte und validierte Surrogate für die Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4).
- Als supportiver Parameter wurde die Chloridkonzentration im Schweiß erhoben, denn diese stellt einen wichtigen diagnostischen Faktor bei CF dar und kann als physiologischer Anhaltspunkt für die Wirksamkeit von Ivacaftor fungieren [4].

- Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ivacaftor wurde anhand der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Studienabbrüchen erfasst und beurteilt.

Studientypen

Es wurden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) in der vorliegenden Indikation eingeschlossen, d. h. an Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von mindestens 6 Jahren, die eine der zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen trugen, welche zweimal am Tag mit 150 mg Ivacaftor behandelt wurden. Dabei lag der primäre Fokus auf interventionellen, vergleichenden Studien gegenüber der *Best Supportive Care* (Placebo).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wird anhand der Studien bewertet, welche die in Tabelle 4-2 definierten Kriterien erfüllten. Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor

Kriterium	**Bedingung**
Patientenpopulation	An CF leidende Patienten im Alter von 6 Jahren, welche eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen tragen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R
Intervention	Behandlung mit Ivacaftor unter zeitgleicher Therapie mit *Best Supportive Care*
Kontrollgruppe	Behandlung mit Placebo unter zeitgleicher Therapie mit *Best Supportive Care*
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden: ▪ Lebensqualität: o Veränderung der Punktzahl auf dem Fragebogen *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (CFQ-R, Domäne Atmungssystem) ▪ Morbidität: o Veränderung der Lungenfunktion (forciertes Einsekundenvolumen, FEV_1%) o Veränderung des Körpergewichts (BMI absolut, normalisiert als z-Wert) o Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen ▪ Mortalität: o Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) o Veränderung des Körpergewichts (BMI absolut, normalisiert als z-Wert) ▪ Supportive Endpunkte: o Chloridkonzentration im Schweiß als Marker für das Ausmaß eines Gatingdefekts im CFTR-Protein
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen
Publikationstyp	Vollständige Publikation gemäß CONSORT-Statement oder Studienbericht
Ausschlusskriterien	▪ Tierexperimentelle Studien ▪ Nicht kontrollierte Studien

BMI: *Body Mass Index*; CF: zystische Fibrose; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; CONSORT: *Consolidated Standards Of Reporting Trials*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent

Diese Kriterien bildeten die Grundlage für die Auswahl relevanter Studien, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* belegt wird.

Die im Rahmen dieser Auswahl relevante Indikationserweiterung von Ivacaftor betraf Patienten mit zystischer Fibrose, welche eine der nachfolgend definierten Gatingmutationen im CFTR-Gen tragen und das 6. Lebensjahr vollendet hatten. Gemäß der Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung bei Patienten mit folgenden CFTR-Gatingmutationen indiziert: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Das Behandlungsregime erfordert die täglich zweimalige orale Einnahme von 150 mg Ivacaftor [5]. Aufgrund der Tatsache, dass die zystische Fibrose mit diesen Kriterien in Deutschland lediglich 4 Patienten betrifft, wurden keine Anforderungen an eine Minimalfallzahl gestellt und auch Studien mit wenigen Patienten eingeschlossen.

Für die Behandlung der zystischen Fibrose standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung neben Ivacaftor als ursächliche Therapie ausschließlich Therapieansätze zur Symptomkontrolle zur Verfügung. In den im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studien bestand die Option, zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor bestehende Therapien weiterzuführen: Zur Symptomkontrolle wurden individuelle Medikationen gemäß den persönlichen Bedürfnissen der Patienten als *Best Supportive Care* eingesetzt [6]. Somit bildete der mit Placebo behandelte Studienarm die klinische Praxis der *Best Supportive Care* ab und eignete sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des Zusatznutens von Ivacaftor.

Die Wahl der Endpunkte richtet sich nach den Ergebnissen der Beratungsgespräche mit dem G-BA zu Ivacaftor (2014-B-007, 2012-B-020) und Lumacaftor (2012-B-050) sowie der Nutzenbewertung von Ivacaftor in der Indikation A (Beschluss des G-BA vom 7.2.2013), des Weiteren wurde die Patientenrelevanz für die Behandlung der zystischen Fibrose berücksichtigt [7-9]. Diese Wahl wird in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich begründet.

Die zuverlässigste Basis zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Ivacaftor liefern randomisierte, kontrollierte Studien, sofern sie spezifisch auf die jeweilige Fragestellung ausgerichtet, methodisch adäquat durchgeführt und deren Ergebnisse auf sinnvolle Weise zusammengefasst wurden [10].

In den Studien zur Erstzulassung von Ivacaftor (VX08-770-102 und VX08-770-103) wurden die Patienten mit der G551D-Gatingmutation über einen Zeitraum von 48 Wochen mit Ivacaftor und Placebo behandelt [11, 12]. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass bereits bei der ersten Messung nach Behandlungsbeginn (nach 2 Wochen) für die Parameter Lungenfunktion (FEV_1%), Körpergewicht (BMI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ivacaftor bestanden. So entfaltet sich die Wirkung von Ivacaftor auf das FEV_1% in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 nach 2-8 Wochen und besteht mit konstanter Ausprägung für mindestens 48 Wochen. Auch in der Studie VX12-770-111 zur Zulassungserweiterung von Ivacaftor tritt die Wirkung von Ivacaftor nach 2 Wochen ein und entwickelt sich bis Woche 8 in vergleichbarer Weise (siehe Abbildung 1).

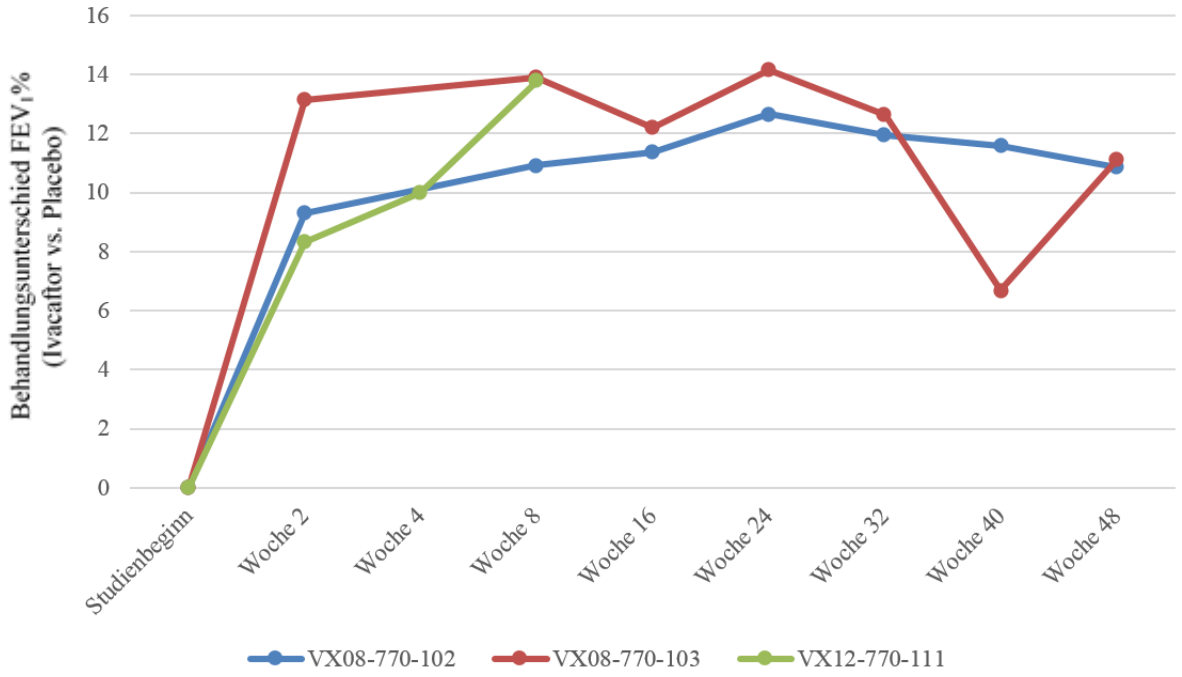


Abbildung 1: Behandlungseffekt bezüglich der Lungenfunktion (FEV_1%) in den Studien VX08-770-102, VX08-770-103 und VX12-770-111

Die verschiedenen Gatingmutationen des CFTR-Gens haben miteinander vergleichbare Auswirkungen auf die Chloridkonzentration im Schweiß, die Lungenfunktion, die Inzidenz von Pankreasinsuffizienz und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Ähnlichkeit der mit CF assoziierten klinischen Parameter und der Morbidität bei verschiedenen Gatingmutationen des CFTR-Gens [13]

Gatingmutation	N	Chlorid-konzentration im Schweiß [mEq/l]	Mittlere FEV_1%			Pankreas-insuffizienz [% Patienten]	Infektionsrate mit *Pseudomonas* [% Patienten]
			<10 Jahre	10-20 Jahre	>20 Jahre		
G551D	1.249	102	96	88	62	93	56
G178R	46	103	N/A	86	50	63	66
S549N	76	99	87	76	55	92	52
S549R	39	104	97	87	60	83	56
G1244E	45	95	N/A	72	56	75	59
S1251N	83	87	81	N/A	52	84	55

CF: zystische Fibrose; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; N/A: Nicht verfügbar

Auch Ergebnisse aus *in vitro*-Untersuchungen legen nahe, Gatingmutationen des CFTR-Gens als gemeinsame Klasse zu verstehen, da sämtliche untersuchten Gatingmutations-Typen (G178R, G551D, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, S549N, S549R und G1349D) ähnliche funktionelle Eigenschaften aufweisen, inklusive des Defekts am Chloridkanal, welcher der Symptomatik der CF zugrunde liegt [14, 15]. Der Transport von Chloridionen wird mithilfe von Ivacaftor für die dargestellten Gatingmutationen auf mehr als das 10-fache des Baseline-Werts erhöht. Die Wirksamkeit auf die neu zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen entspricht dabei mindestens derjenigen auf die bereits zugelassene G551D-Gatingmutation, bei der der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat.

Daher sind auch für Patienten mit den zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen sehr ähnliche klinische Ergebnisse zu erwarten, so dass auch für diese von einer deutlichen und klinisch relevanten dauerhaften Wirksamkeit der Behandlung mit Ivacaftor auszugehen ist. Aus diesem Grund wird eine Studiendauer von 8 Wochen an Patienten mit einer der zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen als ausreichend betrachtet. Die Angemessenheit dieser Studienlänge wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung durch die EMA und auf Ebene des *Committee for Medicinal Products for Human Use* hinreichend diskutiert [16-18].

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte, kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte anhand der Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*). Für jede dieser Datenbanken wurde eine sequentielle und spezifisch adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die Suche erfolgte am 07.05.2014. Die verwendeten Suchstrategien und Filter sind in Anhang 4-A dokumentiert. Es erfolgte eine Einschränkung auf RCTs.

Es erfolgte keine Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil diese nicht aus einer einzelnen, spezifischen Therapie besteht, sondern als *Best Supportive Care* eine individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmte Kombination von (z. T. für die CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome darstellt, wie Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch zähen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas [6]. Stattdessen wurde nach vergleichenden RCTs mit einer Placebobehandlung im Kontrollarm gesucht. Diese Vorgehensweise entspricht dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zu Indikation A von Ivacaftor, zu Lumacaftor sowie dem Procedere aus dem Nutzendossier zur Markteinführung von Ivacaftor [8, 9, 19].

Es wurde keine Einschränkung der Suchkriterien über den Publikationszeitraum vorgenommen, die Sprache jedoch ggf. auf Englisch und Deutsch limitiert. Wenn möglich, wurde eine Beschränkung auf Studien zu seltenen Erkrankungen mit der Orphan Drug-

Kennzeichnung von Ivacaftor (EU/3/08/556) vorgenommen. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind Abschnitt 4.3.1.1.2 zu entnehmen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit CF, welche eine der zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem

CFTR-Gen tragen, wurde anhand der gängigen Studienregister vorgenommen, um den Einschluss aller verfügbaren und geeigneten Daten zu Ivacaftor sicherzustellen.

Diese Suche erfolgte zuletzt am 04.06.2014 in den Datenbanken unter clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/).

Die Suche unter clinicaltrials.gov wurde auf „closed studies“ eingeschränkt, um Studien auszuschließen, die sich lediglich in der Rekrutierungsphase befinden und somit keine Ergebnisse liefern, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden könnten.

Die Studiensuche für alle Register wurde entsprechend den in Tabelle 4-2 definierten Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien eingeschränkt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Dabei dienten Titel und Abstracts als maßgebliche Parameter für die Auswahl nach dem 4-Augenprinzip. An die bibliografische Literaturrecherche schloss sich eine Selektion relevanter Quellen anhand der Volltexte an. Auch diese Auswahl erfolgte nach dem 4-Augenprinzip.

Etwaige Unstimmigkeiten zwischen den an der Selektion beteiligten Personen wurden gemeinsam diskutiert und im Konsens aufgelöst. Falls die Resultate neue, für die Fragestellung relevante Studien lieferten, die nicht bereits im bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers vorlagen, so wurden diese in einem neuen Studienpool aggregiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der hier diskutierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F

dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandelnden
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte:
    - Begleitbehandlungen
    - Transparenz des Patientenfluss
    - Qualität von Interimsanalysen

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Aspekte:
    - Prüfung auf Datenkonsistenz
    - Prüfung auf Plausibilität der Angaben
    - Angemessenheit der statistischen Verfahren

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte, kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung der eingeschlossenen Studien erfolgte ohne Abweichung von den oben dargelegten Vorgaben und richtete sich nach den Anforderungen des CONSORT-Statements, Punkte 2b bis 14. Dies umfasste unter anderem die Beschreibung der Studienziele, Studiendesign, Probanden/Patienten mit Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahlen, Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden, Patientenfluss mit Flow-Chart und Dauer (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Darstellung der Patientencharakteristika und der Studienergebnisse erfolgte ohne Abweichung gemäß den oben genannten Vorgaben.

Folgende **Patientencharakteristika** wurden in den Studien aufgeführt:

- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Alter
- Herkunft (geografische Region)
- Genotyp der vorliegenden CFTR-Gatingmutation
- Anteil des FEV_1 am erwarteten Normalwert [%]
- Körpergröße (absolut [cm], altersabhängiger z-Wert[4] [Punkte])
- Körpergewicht (absolut [kg], BMI [kg/m^2], altersabhängiger z-Wert [Punkte])
- Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l]
- Vollständige Anamnese der mit zystischer Fibrose assoziierten Symptomatik (bei ≥15% der Patienten bestehende Symptome und Erkrankungen)
- Begleitmedikationen (alle Medikamente, die von ≥15% der Probanden eingenommen wurden)

Folgende **patientenrelevanten Endpunkte** wurden in der Studie analysiert und im vorliegenden Nutzendossier ausgewertet:

- **Lebensqualität:** Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen

  Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur degenerative physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen [20, 21]. Auch die Fähigkeit zu arbeiten, die Schule zu besuchen und die

[4] Normierungsverfahren zur Datentransformation, so dass der resultierende Datenpool mit einer Varianz von 1 um den Mittelwert 0 streut. Ermöglicht einen Vergleich mit dem Alter angemessenen Standardwerten des Gewichts bzw. des BMI

Verwirklichung von Lebenszielen werden von der CF beeinträchtigt [22, 23]. Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar [24].

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst [24, 25]. Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus der Erhebung dieser wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln [26]. Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien über CF und über Medikamente zur Behandlung der CF eingesetzt [27-31]. Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R wird in der Literatur als MCID betrachtet [32]. Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt für die Zulassung durch Regulationsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung [25, 26, 33, 34].

Operationalisierung des CFQ-R-Fragebogens: Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 in ihrer Muttersprache ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.

Bei Patienten im Alter zwischen 6-11 Jahren wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“ (Interviewer-Format) vom Prüfarzt oder dessen Vertretung ausgefüllt und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 12. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.

Patienten im Alter von 12 oder 13 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ eigenständig aus, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 14. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete.

Patienten im Alter von ≥14 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.

Anhand des Fragebogens wurden Angaben zur Demographie, der allgemeinen Lebensqualität, zur Schule, zur Arbeit oder Alltagsaktivitäten sowie zu spezifischen, mit CF assoziierten Faktoren der Lebensqualität erhoben. Im Studienhandbuch wurden Kopien der englischen Version des CFQ-R hinterlegt. Den teilnehmenden, nicht englischsprachigen Studienzentren wurden validierte deutsche und französische Sprachversionen des CFQ-R zur Verfügung gestellt.

- **Morbidität:** Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) im Studienverlauf innerhalb von 8 Wochen

  Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom geschätzten Standardwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV_1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [3]. Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4).

  Operationalisierung des FEV_1%: Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.

  Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten,

  - der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
  - die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
  - die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.

  Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:

  - In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Einnahme der Bronchodilatatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Einnahme der Bronchodilatatoren durchgeführt werden.
  - Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Einnahme seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur

für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.

- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 oder in Woche 12 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollten die spirometrischen Untersuchungen für die betreffende Visite sowie sämtliche nachfolgenden spirometrischen Untersuchungen bis zur Verlaufskontrollvisite nach der Bronchodilatation durchgeführt werden.
- Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation festgehalten als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt.

Die Erhebung des FEV_1 erfolgte nach den Richtlinien der *American Thoracic Society Guidelines* [35]. Die Normalisierung des FEV_1 als Anteil am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) erfolgte für männliche Patienten ≥18 Jahre sowie weibliche Patienten ≥16 Jahre nach Hankinson und für jüngere Patienten nach Wang [36, 37].

- **Morbidität:** Veränderung des BMI (absolut; z-Wert) innerhalb von 8 Wochen

  Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studien zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA [3].

  Die Operationalisierung dieses Endpunktes wurde folgendermaßen vorgenommen: Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Messung des Körpergewichts ohne Schuhe und vor der Einnahme der Studienmedikation. Die Körpergröße wurde ebenfalls ohne Schuhe bestimmt. Bei Patienten im Alter von ≥21 Jahren wurde die Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten <21 Jahre wurde die Körpergröße im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 jeweils dreimal bestimmt.

Der *Body Mass Index* wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

$$BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$$

Zur Beurteilung der Auswirkung der Studienmedikation auf das Wachstum und den Ernährungszustand wurden die nach Alter und Geschlecht normierten z-Werte des Körpergewichts, des BMI und der Körpergröße mittels der Wachstumstabellen des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ermittelt [38]. Nach dieser sogenannten z-Transformation streuen diese Werte mit einer Varianz von 1 um den Mittelwert 0 und lassen sich so mit den von der CDC für das entsprechende Alter definierten Normalwerten vergleichen.

- **Morbidität:** Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen, darunter:
  - Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
  - Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
  - Ereignisfreies Intervall ohne mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen
  - Gesamttage mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen

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

Pulmonale Exazerbationen sind jedoch eine häufige Ursache für Lungenschäden und den Tod bei Patienten mit CF [39-42]. Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Durchschnittlich erfolgen bei Patienten mit einem 30%-igen FEV_1% jährlich mehr als 2 pulmonale Exazerbationen, während Patienten mit FEV_1% zwischen 50-80% nur etwa eine Exazerbation im Jahr verzeichnen (bei COPD) [43]. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden [40]. Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien bereits als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier Methoden der pulmonalen Therapie bei CF [44, 45].

Eine pulmonale Exazerbation war definiert als Auftreten von ≥4 der folgenden Symptome/Zeichen, das eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte:

- Veränderung des Sputums (Auswurf)
- Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)

- Verstärkter Husten
- Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
- Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie
- Fieber >38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10%
- Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen

- **Mortalität:** Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) im Studienverlauf innerhalb von 8 Wochen

  Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung kommt der Veränderung der Lungenfunktion eine doppelte Rolle zu. Dieser Parameter wird sowohl zur Untersuchung der Morbidität als auch als Surrogat für Mortalität verwendet (siehe Abschnitt 4.5.4).

- **Mortalität:** Veränderung des BMI (absolut; z-Wert) innerhalb von 8 Wochen

  Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung kommt der Veränderung des Körpergewichts in Form des BMI eine doppelte Rolle zu. Dieser Parameter wird sowohl zur Untersuchung der Morbidität als auch als Surrogat für Mortalität verwendet (siehe Abschnitt 4.5.4).

- **Supportiver Endpunkt:** Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen

  Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d.h., der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, welches zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [4]. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als normal betrachtet werden [46]. Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung der Chloridkonzentration im Schweiß: Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ±2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zu den Visiten an Tag 1 (Behandlungsphase 1), in Woche 12 (Behandlungsphase 2) und Woche 20 (offene Studienphase), an denen die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte. Zu den Visiten an Tag 1 und in Woche 12 konnte die Bestimmung der Chloridkonzentration am Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation der jeweiligen Studienphasen erfolgen.

- **Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit:** Inzidenz unerwünschter Ereignisse innerhalb von 8 Wochen

  Operationalisierung unerwünschter Ereignisse: Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jeglicher im Studienverlauf aufgetretener unerwünschter medizinischer Vorfall. Dies betraf jegliches neu aufgetretene Ereignis sowie ein Ereignis, das sich nach Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung bezüglich Schweregrad oder Häufigkeit verschlechterte. Es sollten sämtliche im Studienverlauf erhobenen Messungen, inklusive Labortests, körperliche Untersuchungen, Vitalparameter und EKG-Werte dokumentiert werden und solche, die als klinisch signifikante Verschlechterung seit Studienbeginn betrachtet wurden, sollten als unerwünschtes Ereignis festgehalten werden. Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als unerwünschtes Ereignis betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet.

  Der Schweregrad, der Bezug zur Studienmedikation, die eingeleiteten Maßnahmen und der Ausgang eines UE wurden vom Prüfarzt gemäß den im Studienprotokoll angegebenen Instruktionen dokumentiert. Der Prüfarzt bewertete den Schweregrad sämtlicher SUE und UE, beurteilte einen etwaigen Bezug zur Studienmedikation und leitete die notwendigen Maßnahmen zur Behandlung des UE ein. Der Prüfarzt stellte sicher, dass der Patient eine adäquate medizinische Behandlung gegen jegliches UE erhielt, auch bei klinisch signifikanten, mit der Studienmedikation assoziierten Laborbefunden. Der Prüfarzt musste den Ausgang eines UE in den jeweiligen Abschnitt des eCRF eintragen.

Im Rahmen der Analyse wurden unerwünschte Ereignisse in folgende Kategorien klassifiziert:

- **Vor der Behandlungsphase aufgetreten:** Zwischen der Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung und bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (exklusive) aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE
- **Während der Behandlungsphase aufgetreten *(Treatment-Emergent Adverse Event,* TEAE):** Zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (inklusive) bis zum Abschluss der Verlaufskontrollvisite aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE
- **Nach der Behandlungsphase aufgetreten:** Nach Abschluss der Verlaufskontrollvisite aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE

TEAEs wurden der Behandlungsphase zugeschrieben, während derer sie auftraten. Während der Washout-Phase aufgetretene TEAEs wurden der Behandlungsphase 1 zugeschrieben. Sämtliche im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers aufgeführten UE sind als TEAEs zu verstehen.

Es wurden lediglich tabellarische Zusammenfassungen von TEAEs angefertigt. Diese enthielten folgende Ereignisse:

- Sämtliche TEAEs
- Mit der Studienmedikation (möglicherweise) assoziierte TEAEs
- Zum Behandlungsabbruch führende TEAEs
- Schwerwiegende TEAEs
- Nicht-schwerwiegende TEAEs
- TEAEs nach Schweregrad
- TEAEs nach Assoziation

Diese Zusammenfassungen wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert und als Häufigkeiten und Patientenanteile (d. h. Anteil an Patienten mit einem Ereignis) aufgelistet. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[5] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte.

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen bezüglich der Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden anhand des FAS vorgenommen:

- Unterschiedliche Varianz-Kovarianz-Matrizen im Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (MMRM): Ein autoregressives Modell erster Ordnung [AR(1)] wurde für das ansonsten unveränderte Modell der primären Analyse implementiert, falls keine Konvergenzprobleme in der primären Analyse auftraten.

- Nichtparametrische Analyse: *Wilcoxon*-Rangsummentest für gepaarte Stichproben bezüglich der Veränderung relativ zum Ausgangswert in Woche 8 in jeder Behandlungsphase. Falls notwendig (z. B. bei schweren Verletzungen der Annahmen für das Modell der primären Analyse) wurde diese als die primäre Analyse betrachtet.

- Kovarianzanalyse (ANCOVA): ANCOVA bezüglich der Veränderung der FEV_1% relativ zum Ausgangswert in Woche 8 in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable, mit der Behandlung als Haupteffekt mit Adjustierung nach kontinuierlichen Werten für das Alter und FEV_1% zu Studienbeginn.

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Auswirkung fehlender Messwerte der Wirksamkeitsparameter auf den anhand des MMRM geschätzten Behandlungseffekt zu untersuchen:

- *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-basierte MMRM-Analyse: Fehlende Messwerte wurden mit den letzten nicht fehlenden FEV_1%-Beobachtungen derselben Studienphase ersetzt, und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.

- MMRM-Analyse basierend auf der Annahme des schlimmsten Falles: Fehlende Messwerte wurden mit den kleinsten nicht fehlenden FEV_1%-Beobachtungen derselben

Studienphase ersetzt, und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.

- MMRM-Analyse mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe: Es wurden für sämtliche Patienten, welche die Behandlung vor dem Ende der Analysephase aus einem der nachfolgenden Gründe abbrachen, die kleinsten nicht fehlenden FEV_1%-Beobachtungen eingesetzt: Unerwünschtes Ereignis, Nichteinhaltung der Studienprozedere, Todesfall, Entscheidung des Arztes oder Notwendigkeit der Behandlung mit einer untersagten Medikation. Für sämtliche anderen Patienten mit fehlenden Messwerten wurde die LOCF-Methode zur Imputation fehlender Daten verwendet. Die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken.

Die primäre Analyse wurde zudem anhand des *Per Protocol Sets* (PPS) und des *Complete Case Sets* (CCS) wiederholt. Für die Analyse der Veränderung des FEV_1% wurden keine Sensitivitätsanalysen auf Basis des PPS und des CCS durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen der weiteren Endpunkte

- **Konsistenz des Behandlungseffekts (Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß):** Die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Visiten innerhalb der Behandlungsphase wurde in einem separaten Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen mit der Behandlungssequenz, der Behandlungsphase, der Behandlung, der Visite innerhalb der Behandlungsphase und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte untersucht. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein, die kontinuierlichen Werten für Alter, FEV_1% und die korrespondierenden Werte des Endpunktparameters zum jeweiligen Ausgangswert als Kovariaten. In diesem Modell wurde die Visite als Klassenvariable verstanden und eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Varianz angenommen. Bei einem Anzeichen für einen qualitativen Interaktionseffekt zwischen Visite und Behandlung wurde eine zusammenfassende Beschreibung der Behandlungseffekte pro Visite verwendet, um die Art der Interaktion zu identifizieren.

- **Veränderung des altersabhängigen z-Werts des Body-Mass-Index:** Die BMI-Werte wurden adjustiert für Alter und Geschlecht mithilfe der Wachstumstabellen des Centers for Disease Control and Prevention als z-Werte [38] analysiert.

- Falls die altersabhängigen z-Werte des BMI für ≥5 Patienten verfügbar waren, wurden diese mithilfe eines Linearen Modells mit gemischten Effekten entsprechend der primären Analyse der absoluten Veränderung des BMI analysiert. Bei ≥5 Patienten in beiden Behandlungsarmen in einer der in Abschnitt 4.2.5.5 definierten Subgruppen wurde eine modellbasierte Analyse entsprechend der primären Analyse innerhalb der entsprechenden

Subgruppe durchgeführt. Es wurden zumindest zusammenfassende Statistiken nach Behandlungsarm und Visite dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalyse bezüglich der Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden lediglich deskriptive Subgruppenanalysen durchgeführt, und diese bestanden in zusammenfassenden Statistiken. Diese wurden verwendet, um das Vorliegen möglicher Effektmodifikatoren zu prüfen. Bei ≥5 Patienten in beiden Studienarmen in einer der unten beschriebenen Subgruppen, wurde innerhalb dieser Subgruppe eine modellbasierte Analyse durchgeführt, ähnlich der für die primäre Analyse

beschriebenen. Es wurden zu jeder Visite grundsätzlich zumindest zusammenfassende Statistiken nach Studienarm dargestellt.

Es wurden folgende Subgruppen verwendet:

- Alter zu Studienbeginn (6-11 Jahre [inklusive], 12-17 Jahre [inklusive] und ≥18 Jahre)
- FEV_1% zu Studienbeginn (<70%, 70-90% [inklusive] und >90%)
- Geografische Region (Nordamerika und Europa)
- Geschlecht (weiblich und männlich)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn (ja und nein)

Sämtliche Subgruppen wurden lediglich aus dem FAS ermittelt.

Subgruppenanalyse der sekundären Endpunkte

Die Subgruppenanalyse der sekundären Endpunkte entsprach derjenigen des primären Endpunktes. Zusätzlich zu den oben genannten Subgruppen wurde folgende Subgruppe verwendet:

- Veränderung des FEV_1% in Woche 8 gegenüber dem Wert zur jeweiligen Baseline bei mit Ivacaftor behandelten Patienten (≥5% und <5%)

Nach einer Anfrage *des Committee for Human Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zu weiterführenden Informationen wurden zusätzliche *ad hoc*-Analysen durchgeführt, um Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen nach Genotyp der vorliegenden CFTR-Mutation für folgende Endpunkte zu bestimmen:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen
- Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen
- Veränderung des BMI (absolut; z-Wert) innerhalb von 8 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen

Da die Studie statistisch nicht darauf ausgelegt war, zu einzelnen Genotypen aussagekräftige Ergebnisse zu liefern und es sich bei den Analysen nicht um *a priori* geplante handelt, werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht diskutiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

---

[8] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine Studien identifiziert, die sich für einen indirekten Vergleich geeignet hätten. Zudem ermöglichten das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX12-770-111, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor plus *Best Supportive Care* und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*) durchzuführen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
VX12-770-111	ja[a]	ja	abgeschlossen	**Studienteil 1:** 20 Wochen **Studienteil 2:** 16 Wochen	**Studienteil 1:** Studiensequenz 1: 150 mg Ivacaftor q12h → Washout → Placebo q12h Studiensequenz 2: Placebo q12h → Washout → 150 mg Ivacaftor q12h **Studienteil 2:** 150 mg Ivacaftor q12h (open label)
q12h: Behandlung zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden a: Zur Zulassung der Indikationserweiterung von Ivacaftor eingereicht					

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

Die in Tabelle 4-4 dargestellte Studie des pharmazeutischen Unternehmers bezieht sich auf die Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine der zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen tragen. Die Liste ist auf die Indikationserweiterung von Ivacaftor beschränkt. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Studien entstammen einem Datenbankauszug des pharmazeutischen Unternehmers vom 31.07.2014 [47].

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

Es wurde lediglich eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert, welche die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllte. Diese wurde für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

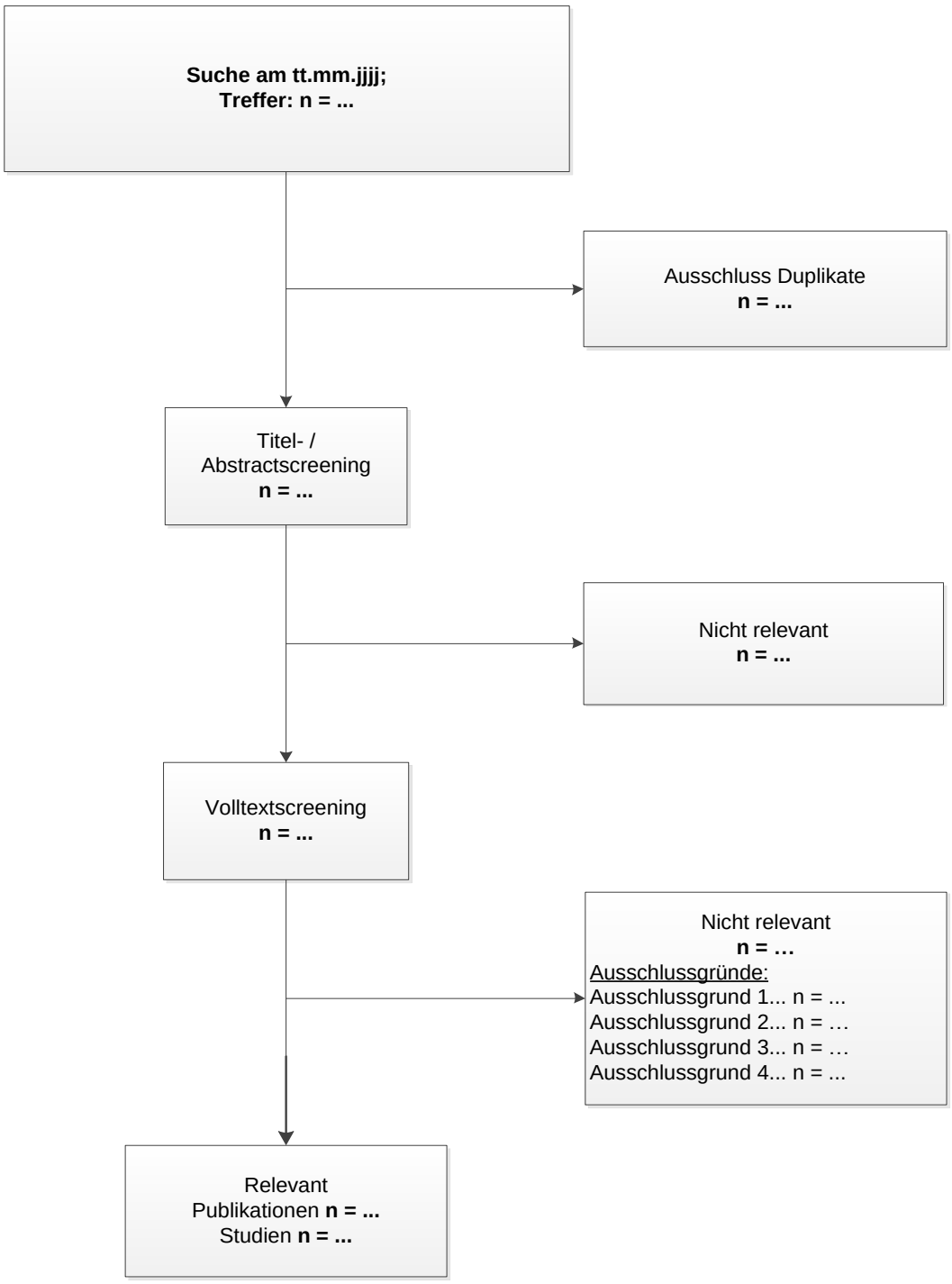
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

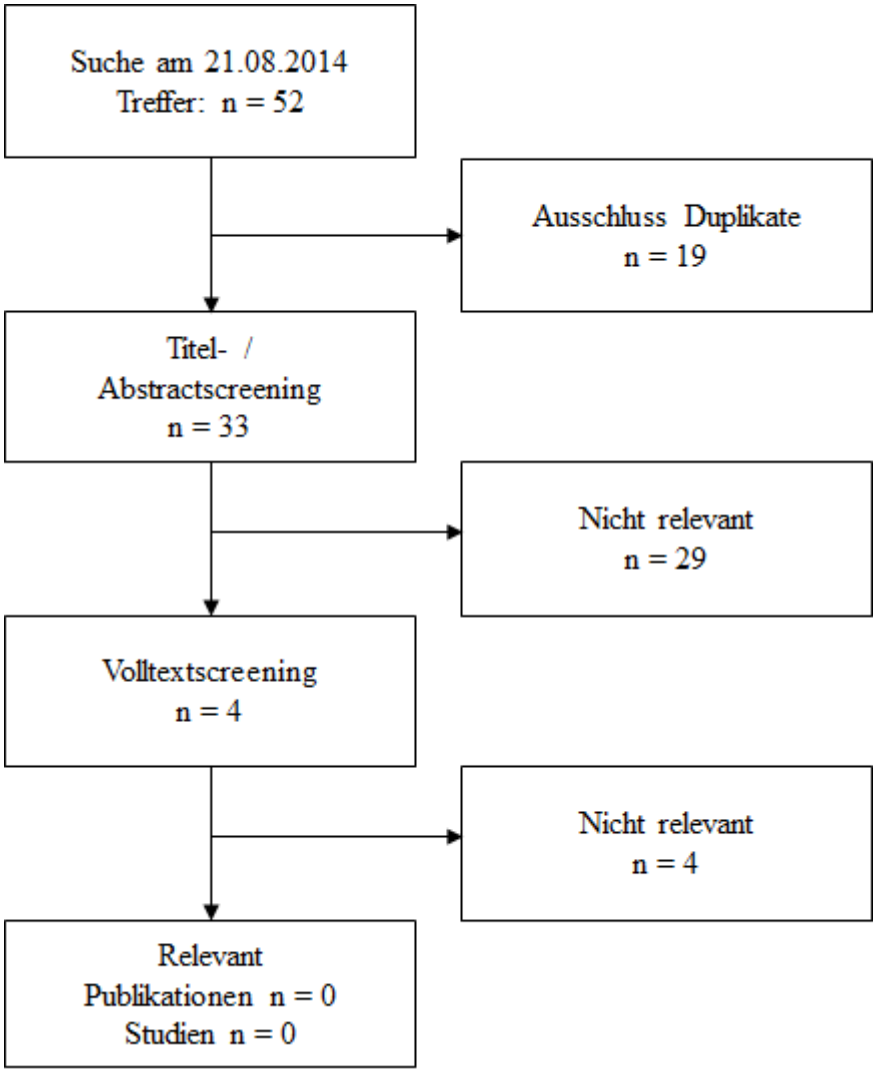


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 21.08.2014 unter Einbeziehung der Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Diese resultierte in insgesamt 52 Treffern (MEDLINE: 23 Treffer, EMBASE: 24 Treffer, Cochrane: 5 Treffer). Nach Ausschluss von Doubletten verblieben insgesamt 33 Treffer, von denen sich 29 Treffer durch den Abstract oder den Titel screenen ließen. Es erfolgte ein Volltextscreening für die verbleibenden 4 Treffer. Keine der identifizierten Studien war mit den in Abschnitt 4.2.2 getroffenen Ein- und Ausschlusskriterien vereinbar, so dass sich keine Publikation für die Bestimmung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber alleiniger *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie eignete.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
VX12-770-111	Clinicaltrials.gov [48] EU Clinical Trials Register [49] International Clinical Trials Registry Platform [50, 51]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal erfolgte am 21.08.2014 anhand der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert, und das Ausschlussverfahren ungeeigneter Studien ist Anhang 4-D zu entnehmen.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VX12-770-111	ja	ja	nein	ja [52]	ja [48-51]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
VX12-770-111	Phase III, zweiteilige, randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie mit anschließender offener Behandlungsphase	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥6 Jahren mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	39 randomisierte Patienten: Behandlungssequenz 1 (n=20) Ivacaftor 150 mg q12h – Washout - Placebo Behandlungssequenz 2 (n=19) Placebo – Washout – Ivacaftor 150 mg q12h	Screening: 3 Wochen Run-in: 2 Wochen **Studienteil 1:** Behandlungsphase 1: 8 Wochen Washout-Phase: 4-8 Wochen Behandlungsphase 2: 8 Wochen **Studienteil 2:** Offene Behandlungsphase: 16 Wochen Verlaufskontrollphase: 4 Wochen	Belgien, Frankreich, USA 07/2012 – 10/2013	Primärer Endpunkt: Veränderung des FEV_1% Sekundäre Endpunkte: - Veränderung des BMI - Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß - Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R Tertiäre Endpunkte: - Pulmonale Exazerbationen (Inzidenz, Dauer, ereignisfreies Intervall) - Veränderung von Entzündungsmediatoren - Veränderung mikrobiologischer Kulturen (qualitativ) Sicherheitsendpunkte: - Inzidenz unerwünschter Ereignisse - Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse - Therapieabbrüche - Todesfälle

BMI: *Body Mass Index*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Behandlungs-sequenz 1**	**Behandlungs-sequenz 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
VX12-770-111 Behandlungsphase 1	150 mg Ivacaftor q12h	Placebo q12h	Behandlungsdauer: 8 Wochen
VX12-770-111 Behandlungsphase 2	Placebo q12h	150 mg Ivacaftor q12h	Vorangehende Washout-Phase von 4-8 Wochen Behandlungsdauer: 8 Wochen
q12h: Behandlung zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter Gruppe	**Behandlungssequenz 1** **N=20** **n(%)**	**Behandlungssequenz 2** **N=19** **n(%)**	**Gesamt** **N=39** **n(%)**
Geschlecht			
Männlich	13 (65,0)	9 (47,4)	22 (56,4)
Weiblich	7 (35,0)	10 (52,6)	17 (43,6)
Abstammung			
Kaukasisch	15 (75,0)	14 (73,7)	29 (74,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
Aufgrund lokaler Regularien nicht erhoben	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
Ethnie			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (5,0)	2 (10,5)	3 (7,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	15 (75,0)	13 (68,4)	28 (71,8)
Aufgrund lokaler Regularien nicht erhoben	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
Geografische Region			
Nordamerika	11 (55,0)	11 (57,9)	22 (56,4)
Europa	9 (45,0)	8 (42,1)	17 (43,6)
Genotyp			
S1251N/DELF508	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
G1244E/DELF508	0	3 (15,8)	3 (7,7)
G970R/DELF508	2 (10,0)	1 (5,3)	3 (7,7)

S549N/DELF508	1 (5,0)	2 (10,5)	3 (7,7)
G178R/DELF508	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
G551S/DELF508	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
S549R/DELF508	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
G178R/L1077P	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
S549N/N1303K	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
G1349D/2183 AA>G	1 (5,0)	0	1 (2,6)
G1349D/DELF508	0	1 (5,3)	1 (2,6)
G1244E/G1244E	0	1 (5,3)	1 (2,6)
G1244E/Y913X	1 (5,0)	0	1 (2,6)
G178R/2896INSAG	0	1 (5,3)	1 (2,6)
G178R/621+1G>T	1 (5,0)	0	1 (2,6)
S549N/G542X	1 (5,0)	0	1 (2,6)
G970R/2789+5G>A	1 (5,0)	0	1 (2,6)
S1255P/Q1313X	2 (10,0)	0	2 (5,1)
S549R/R1158X	0	1 (5,3)	1 (2,6)
S549R/SER945LEU	1 (5,0)	0	1 (2,6)
Genotyp nach Gatingmutation, n (%)			
S1251N	4 (20,0)	4 (21,1)	8 (20,5)
G178R	3 (15,0)	3 (15,8)	6 (15,4)
S549N	3 (15,0)	3 (15,8)	6 (15,4)
G1244E	1 (5,0)	4 (21,1)	5 (12,8)
S549R	2 (10,0)	2 (10,5)	4 (10,3)
G970R	3 (15,0)	1 (5,3)	4 (10,3)
G551S	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
S1255P	2 (10,0)	0	2 (5,1)
G1349D	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation - Charakteristika zu Studienbeginn - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Parameter Gruppe	**Behandlungssequenz 1** **N=20**	**Behandlungssequenz 2** **N=19**	**Gesamt** **N=39**
Alter (Jahre)			
N	20	19	39
Mittelwert	23,8	21,7	22,8
Standardabweichung	13,25	12,92	12,96
Median	24,0	15,0	23,0
Minimum	6	6	6
Maximum	57	47	57
Altersgruppe, n (%)			
6 bis 11 Jahre	3 (15,0)	5 (26,3)	8 (20,5)
12 bis 17 Jahre	6 (30,0)	5 (26,3)	11 (28,2)
≥18 Jahre	11 (55,0)	9 (47,4)	20 (51,3)
FEV_1%			
N	20	19	39
Mittelwert	77,7414	79,0535	78,3806
Standardabweichung	21,57322	20,89595	20,97554
Median	80,3835	85,5985	84,4533
Minimum	42,900	42,968	42,900
Maximum	118,715	104,070	118,715
FEV_1% nach Strata, n(%)			
<70%	7 (35,0)	6 (31,6)	13 (33,3)
≥70% bis ≤90%	6 (30,0)	6 (31,6)	12 (30,8)
>90%	7 (35,0)	7 (36,8)	14 (35,9)
Körpergröße (cm)			
N	20	19	39
Mittelwert	161,30	153,84	157,67
Standardabweichung	19,644	20,908	20,354
Median	168,0	158,0	166,0
Minimum	106,0	114,0	106,0
Maximum	177,0	181,0	181,0

Körpergewicht (kg)			
N	20	19	39
Mittelwert	59,80	55,01	57,46
Standardabweichung	18,663	25,762	22,235
Median	62,0	54,0	59,0
Minimum	20,0	22,0	20,0
Maximum	88,0	126,0	126,0
BMI (kg/m^2)			
N	20	19	39
Mittelwert	22,26	21,99	22,13
Standardabweichung	4,122	5,879	4,989
Median	21,70	20,34	21,34
Minimum	15,5	14,5	14,5
Maximum	31,2	38,5	38,5
Altersabhängiger z-Wert der Körpergröße (Punkte)			
N	9	10	19
Mittelwert	-0,0956	-0,7988	-0,4657
Standardabweichung	1,15808	0,84016	1,03882
Median	0,1180	-0,8845	-0,2800
Minimum	-2,488	-2,555	-2,555
Maximum	1,281	0,378	1,281
Altersabhängiger z-Wert des Körpergewichts (Punkte)			
N	9	10	19
Mittelwert	0,3788	-0,1818	0,0837
Standardabweichung	1,18287	1,02501	1,10900
Median	0,5280	-0,3740	0,2390
Minimum	-1,966	-1,457	-1,966
Maximum	2,286	1,480	2,286
Altersabhängiger z-Wert des BMI (Punkte)			
N	9	10	19
Mittelwert	0,5031	0,2294	0,3591
Standardabweichung	1,15906	1,09093	1,10084
Median	0,3690	0,1650	0,2590
Minimum	-1,593	-1,462	-1,593
Maximum	2,264	1,647	2,264

Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l)			
N	20	19	39
Mittelwert	94,58	100,66	97,54
Standardabweichung	22,738	12,755	18,576
Median	101,75	104,50	102,00
Minimum	12,0[a]	75,5	12,0
Maximum	118,0	121,5	121,5

Anmerkung: Bei sämtlichen Angaben handelt es sich um die Werte zu Studienbeginn. Studienbeginn wurde definiert als die letzte Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die altersabhängigen z-Werte wurden mittels der Wachstumstabellen *des National Center for Health Statistics* berechnet. Ein z-Wert wurde als fehlend deklariert, falls das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Messung ≥240 Monate betrug.

a: Das Minimum der Chloridkonzentration im Schweiß beruht auf dem Wert eines Patienten, dessen Wert im Rahmen einer Prüfung hinterfragt und von der Firma ICON Incorporated verifiziert wurde.

Tabelle 4-12: Anamnestische Merkmale der zystischen Fibrose bei mindestens 15% der Patienten (FAS)

Zustand	**Behandlungssequenz 1 N=20**	**Behandlungssequenz 2 N=19**	**Gesamt N=39**
Lungenerkrankung der zystischen Fibrose	20 (100,0)	19 (100,0)	39 (100,0)
Pankreasinsuffizienz	14 (70,0)	17 (89,5)	31 (79,5)
Chronische Sinusitis	8 (40,0)	9 (47,4)	17 (43,6)
Asthma	6 (30,0)	9 (47,4)	15 (38,5)
Trommelschlägelfinger	8 (40,0)	6 (31,6)	14 (35,9)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	6 (30,0)	6 (31,6)	12 (30,8)
Nasale Polypen	4 (20,0)	8 (42,1)	12 (30,8)
Erhöhung der Leberenzyme	6 (30,0)	4 (21,1)	10 (25,6)
Nasale Polypektomie	4 (20,0)	5 (26,3)	9 (23,1)
Konstipation	6 (30,0)	2 (10,5)	8 (20,5)
Träger bakterieller Krankheitserreger	4 (20,0)	2 (10,5)	6 (15,4)
Depression	4 (20,0)	2 (10,5)	6 (15,4)
Vitamin D-Mangel	3 (15,0)	3 (15,8)	6 (15,4)
Pneumonie	1 (5,0)	3 (15,8)	4 (10,3)
Hämoptyse	3 (15,0)	1 (5,3)	4 (10,3)
Allergische bronchopulmonale Aspergillose	0	3 (15,8)	3 (7,7)
Pankreatitis	0	3 (15,8)	3 (7,7)
Rektalprolaps	0	3 (15,8)	3 (7,7)

Tabelle 4-13: Begleitmedikationen, von mindestens 15% der Patienten eingenommen (FAS)

Begleitmedikation	**Placebo N=37 n(%)**	**Ivacaftor N=38 n(%)**
Patienten mit jeglicher Begleitmedikation	**37 (100)**	**38 (100)**
Dornase Alfa	30 (81,1)	30 (78,9)
Pancreatin	24 (64,9)	24 (63,2)
Azithromycin	19 (51,4)	20 (52,6)
Salbutamol	16 (43,2)	17 (44,7)
Seretide	13 (35,1)	12 (31,6)
Vitamine[a] mit Zink	12 (32,4)	12 (31,6)
Colecalciferol	11 (29,7)	11 (28,9)
Natriumchlorid	10 (27,0)	9 (23,7)
Bactrim	11 (29,7)	11 (28,9)
Ibuprofen	9 (24,3)	11 (28,9)
Macrogol	9 (24,3)	10 (26,3)
Tocopherylacetat	9 (24,3)	9 (23,7)
Tobramycin	9 (24,3)	8 (21,1)
Colistimethat-Natrium	9 (24,3)	6 (15,8)
Paracetamol	8 (21,6)	12 (31,6)
Fluticasonpropionat	8 (21,6)	8 (21,1)
Levosalbutamol-Hydrochlorid	8 (21,6)	7 (18,4)
Omeprazol	7 (18,9)	7 (18,4)
Vitamin D[a]	7 (18,9)	6 (15,8)
Amoxicillin / Clavulansäure	6 (16,2)	7 (18,4)
Multivitamine mit Mineralien/90003801/	6 (16,2)	6 (15,8)
Influenza-Impfstoff	6 (16,2)	5 (13,2)
Levofloxacin	6 (16,2)	1 (2,6)

a: Nicht näher spezifiziert

Patienten mit mehreren Begleitmedikationen innerhalb eines Preferred Terms wurden in diesem nur einmal gezählt. Sämtliche Begleitmedikationen wurden gemäß dem *Drug Dictionary Enhanced* der *World Health Organization* (März 2012) kodiert.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Patientendisposition

Disposition	**Behandlungssequenz 1[a]** **n(%)**	**Behandlungssequenz 2[b]** **n(%)**	**Gesamt** **n(%)**
Alle gescreenten Patienten			42
Alle randomisierten Patienten	20	19	39
Safety Set	20	19	39
Full Analysis Set (FAS)	20	19	39
Per Protocol Set (PPS)	10	15	25
Complete Case Set (CCS)	18	18	36
Niemals behandelt	0	0	3
Letzte abgeschlossene Studienvisite			
Tag 1	0	0	0
Woche 2	0	0	0
Woche 4	1 (5,0)	0	1 (2,6)
Woche 8	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)
Woche 12	0	0	0
Woche 14	0	0	0
Woche 16	0	0	0
Woche 20	18 (90,0)	18 (94,7)	36 (92,3)
Abschluss der gesamten Behandlungsdauer in Studienteil 1			
	18 (90,0)	18 (94,7)	36 (92,3)
Abbruch der zugeteilten Behandlung in Studienteil 1			
	2 (10,0)	1 (5,3)	3 (7,7)
Abbruchgründe in Studienteil 1			
Ohne Verlaufskontrolle	1 (5,0)	0	1 (2,6)
Andere[c]	1 (5,0)	1 (5,3)	2 (5,1)

Anmerkung: Die Patientenanteile wurden relativ zur Patientenzahl im *Full Analysis Set* berechnet. Das Safety Set war definiert als sämtliche Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das *Full Analysis Set* war definiert als sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das *Per Protocol Set* war definiert als alle Patienten des *Full Analysis Sets* ohne bedeutsame Protokollverletzungen. Das *Complete Case Set* war definiert als alle Patienten des *Full Analysis Sets*, die beide Crossover-Behandlungsphasen abgeschlossen hatten.

a: Behandlungssequenz 1: Ivacaftor in Behandlungsphase 1 →Washout →Placebo in Behandlungsphase 2
b: Behandlungssequenz 2: Placebo in Behandlungsphase 1 →Washout →Ivacaftor in Behandlungsphase 2
c: Andere Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch basierten auf der Notwendigkeit, die Washout-Phase zu verlängern („Verlängerung der Washout-Phase aufgrund der Einnahme von Antiobiotika“ und „Patient war nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet, die Studie fortzusetzen“)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Crossover-Studie (Studienteil 1) mit einer offenen Behandlungsphase (Studienteil 2). Es wurden an CF leidende Patienten im Alter von ≥6 Jahren mit einer nicht-G551D-Gatingmutation auf dem CFTR-Gen mit Ivacaftor behandelt. Es war geplant, mindestens 20 (maximal etwa 40) Patienten mit CF in die Studie einzuschließen, die mindestens eine der folgenden Mutationen auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens tragen: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D und gleichzeitig auf keinem Allel die G551D-Mutation aufweisen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* eignet sich lediglich die Betrachtung des ersten Studienteils, weil nur in diesem ein Komparator zum Einsatz kommt. In Studienteil 2 (ab Woche 20) besteht keine Vergleichstherapie mehr, so dass sich ab diesem Zeitpunkt keine für die vorliegende Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) relevanten Aussagen treffen lassen. Daher erfolgt die Auswertung der Daten nachfolgend nur für Studienteil 1 (Tag 1 bis Woche 20), der Vollständigkeit halber wird das Studiendesign jedoch für die gesamte Studiendauer von 36 Wochen beschrieben.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert: 20 Patienten wurden der Behandlungssequenz 1 (Ivacaftor → Washout → Placebo) und 19 Patienten der Behandlungssequenz 2 (Placebo →Washout → Ivacaftor) zugeteilt. Es wurden drei weitere Patienten gescreent, aber nicht randomisiert oder behandelt.

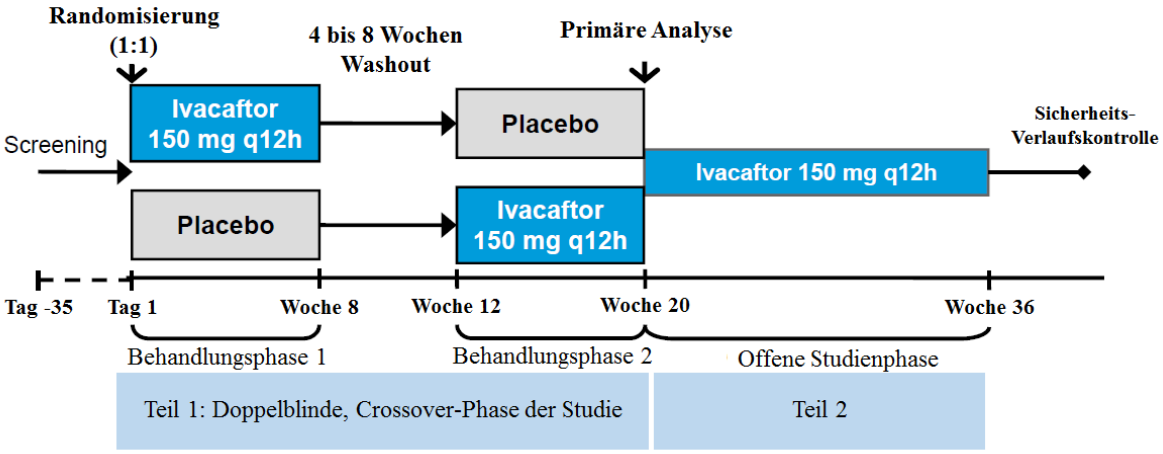


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns
q12h: alle 12 Stunden

Die Studie bestand aus folgenden Teilen und Phasen (siehe Abbildung 3):

- Screeningphase: Tag -35 bis Tag -15 relativ zur ersten Dosierung mit der Studienmedikation
- Run-In-Phase: Tag –14 bis Tag -1 relativ zur ersten Dosierung mit der Studienmedikation
- Studienteil 1: Behandlungsphase 1 und Behandlungsphase 2
  - Behandlungsphase 1: Tag 1 (erste Dosierung mit der Studienmedikation) bis Woche 8
  - 4- bis 8-wöchige Washout-Phase
  - Behandlungsphase 2: Woche 12 bis Woche 20
- Studienteil 2: Offene Behandlungsphase: Woche 20 bis Woche 36 (die erste Dosierung mit Ivacaftor in der offenen Behandlungsphase sollte nach Beendigung der Untersuchungen im Rahmen der Visite in Woche 20 erfolgen); die Visite in Woche 20 (Behandlungsphase 2) wurde auch als erste Visite der offenen Behandlungsphase betrachtet.
- Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [±7 Tage] nach der letzten Dosierung mit der Studienmedikation)

Die Crossover-Studie VX12-770-111 wurde entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von ≥6 Jahren mit einer von der G551D-Mutation verschiedenen Gatingmutation auf dem CFTR-Gen zu untersuchen. Das randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studiendesign diente der Vermeidung von Verzerrungsaspekten durch die Behandler und von Symptomen und Ergebnissen, die sich aus der Kenntnis der Behandlung hätten ergeben können.

Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) sowie der Chloridkonzentration im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase (4 bis 8 Wochen) als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden. Das Crossover-Design mit einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 ermöglicht den intraindividuellen Vergleich der Wirkung von Ivacaftor, durch eine Behandlung sowohl mit Ivacaftor als auch mit Placebo an allen eingeschlossen CF-Patienten.

Dosierung und Dauer der Behandlung mit Ivacaftor

In Studienteil 1 wurden die Patienten randomisiert und erhielten in den Behandlungssequenzen 1 und 2 entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo alle 12 Stunden (q12h). In Studienteil 2 erhielten alle Patienten im Rahmen eines offenen Behandlungsregimes 150 mg Ivacaftor.

Studienpopulation – Fallzahlen

Insgesamt wurden 39 Patienten aus 12 Studienzentren in Belgien, Frankreich und den USA in die Studie VX12-770-111 eingeschlossen. Von diesen 39 Patienten stammten 17 aus Belgien und Frankreich, dies entspricht ca. 20% der dort lebenden Patienten mit den entsprechenden Mutationen.

Demografische Charakteristika und Charakteristika zu Studienbeginn

Die demografischen Daten für die Patienten des FAS sind in Tabelle 4-10 aufgeführt und die Patientencharakteristika in Tabelle 4-11. Die Patienten beider Behandlungssequenzen waren grundsätzlich miteinander vergleichbar.

Die meisten Patienten in beiden Behandlungssequenzen waren Weiße (75,0% in Behandlungssequenz 1 vs. 73,7% in Behandlungssequenz 2) und nicht hispanischer bzw. nicht lateinamerikanischer Ethnie (75,0% vs. 68,4%).

Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.Tabelle 4-11 zeigt die Charakteristika der Patienten im FAS zu Studienbeginn. Die Patienten in der Behandlungssequenz 2 waren im Durchschnitt etwas jünger als diejenigen in der Behandlungssequenz 1 (21,7 vs. 23,8 Jahre) und dementsprechend etwas kleiner (154 vs. 161 cm) und etwas leichter (55,0 vs. 59,8 kg). Insgesamt befanden sich 19 Patienten in der Subgruppe <18 Jahre und 20 Patienten in der Subgruppe ≥18 Jahre. Die mittleren Chloridwerte im Schweiß (insgesamt 97,54 mmol/l) sowie die mittleren FEV_1%-Werte (insgesamt 78,38%) zu Studienbeginn ähnelten sich zwischen den Behandlungsarmen.

Für jede der 9 untersuchten Gatingmutationen wurden mindestens 2 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine zuverlässige Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse nach Genotyp war jedoch aufgrund der geringen Patientenzahlen mit den jeweiligen Mutationen nicht durchführbar.

Anhand der Angaben in Tabelle 4-12 wird deutlich, dass die beiden Behandlungssequenzen hinsichtlich der vorliegenden klinischen Beschwerden der Patienten miteinander vergleichbar waren. Auch die mittleren Zahlen an Hospitalisierungen (geplant und ungeplant) waren zwischen den Behandlungssequenzen ähnlich (siehe Tabelle 14.1.4.2 des Studienberichts [52]).

Begleitmedikationen

In Tabelle 4-13 sind die Begleitmedikationen aufgeführt, die von mindestens 15% der Patienten unter der Behandlung mit Placebo oder Ivacaftor eingenommen wurden. Die häufigsten Begleitmedikationen waren für die Behandlung der mit CF assoziierten Komplikationen indiziert. Generell war die Verwendung von Begleitmedikationen unter Placebo und unter Ivacaftor vergleichbar, mit Ausnahme von Levofloxacin (eingenommen von 16,2% der Patienten unter der Behandlung mit Placebo und von 2,6% unter Ivacaftor).

Eine Zusammenfassung der nicht-pharmakologischen Behandlungen und therapeutischen Maßnahmen, welche die Patienten vor und während der Studie erhielten, ist den Tabellen 14.1.6.1 und 14.1.6.2 des Studienberichts zu entnehmen [52]. In der Behandlungsphase war die Physiotherapie des Brustkorbs die häufigste berichtete Maßnahme (23 Patienten [62,2%]

unter Placebo und 24 Patienten [63,2%] unter Ivacaftor), gefolgt von Atemtherapie (4 Patienten [10,8%] unter Placebo und 4 Patienten [10,5%] unter Ivacaftor) und Bewegungstherapie (3 Patienten [8,1%] unter Placebo und 3 Patienten [7,9%] unter Ivacaftor). Sämtliche weiteren nicht-pharmakologischen Maßnahmen kamen bei höchstens einem Patient zum Einsatz.

Patientendisposition

Die Disposition der Patienten ist in Tabelle 4-14 dargestellt. Insgesamt bestand das FAS aus 39 Patienten: 20 Patienten in Behandlungssequenz 1 und 19 Patienten in Behandlungssequenz 2. Drei Patienten brachen die Behandlung vor Eintritt in Behandlungsphase 2 ab (2 Patienten in Behandlungssequenz 1 und 1 Patient in Behandlungssequenz 2). Daher wurden in Studienteil 1 insgesamt 37 Patienten mit Placebo und 38 Patienten mit Ivacaftor behandelt.

Sieben Patienten in Behandlungssequenz 1 und drei Patienten in Behandlungssequenz 2 wurden aufgrund schwerer Protokollverletzungen aus dem PPS ausgeschlossen. Drei Patienten wurden aus dem PPS ausgeschlossen, weil diese die Behandlung vor Behandlungsphase 2 abbrachen.

Zwei Patienten in Behandlungssequenz 1 und ein Patient in Behandlungssequenz 2 wurden aus dem CCS ausgeschlossen, weil diese die Behandlung vor Behandlungsphase 2 abbrachen. Für einen Patient in Behandlungssequenz 1 bestand keine Verlaufskontrolle, und ein Patient pro Behandlungssequenz brach die Behandlung aus anderen Gründen ab.

Insgesamt schlossen 18 Patienten pro Behandlungssequenz die Studie über die gesamte Behandlungsdauer hin ab.

Anmerkung zur Auswertung der Studiendaten: Die Darstellung der Ergebnisse in Studienteil 1 basiert auf zwei Behandlungsphasen. In der ersten Behandlungsphase erhielten die Patienten in Studienarm 1 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (q12h), in Studienarm 2 wurde Placebo q12h verabreicht. An Behandlungsphase 1 schloss sich eine 4- bis 8-wöchige Washout-Phase an. Danach fand ein Crossover der Behandlungen statt, d. h. die die Patienten in Studienarm 1 erhielten Placebo q12h, und in Studienarm 2 wurde 150 mg Ivacaftor q12h verabreicht.

Die Schätzer der Behandlungseffekte wurden anhand der Differenzen zum Baselinewert der jeweiligen Studienphase berechnet. D. h. in Behandlungsphase 1 als Differenz zwischen Studienbeginn und Woche 8, in Behandlungsphase 2 jedoch als Differenz zwischen Woche 20 und Woche 12, so dass jeweils ein Gesamteffekt über die Dauer von 8 Wochen vorlag. Der Behandlungseffekt basiert entsprechend auf der Gesamtpopulation aus Behandlungsphase 1 und Behandlungsphase 2, adjustiert nach der jeweiligen Behandlung und Behandlungsphase.

Da mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und europäische Zentren maßgeblich an der Studiendurchführung involviert waren, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX12-770-111	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Crossover-Studie mit einer offenen Studienphase. Teil 1 der Studie verlief für Patienten und behandelnde Personen verblindet, während die Verblindung in Teil 2 aufgehoben wurde. Im offenen Studienteil wurde nur noch Ivacaftor ohne Kontrollarm administriert.

Die exakte Methode zur Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte über einen Computeralgorithmus mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute, Inc., USA) [55]. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein interaktives Webdialogsystem (IWRS).

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau

zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf Studienebene ist wahrscheinlich, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig betrachtet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität[a]**	**Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R**	**Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)**	**Veränderung des BMI**	**Ereignisfreies Intervall ohne PE**	**Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende PE**	**Ereignisfreies Intervall ohne mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige PE**	**Gesamttage mit PE**	**Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß**	**Inzidenz unerwünschter Ereignisse**
VX12-770-111	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

a: In der vorliegenden Nutzenbewertung dienen jedoch das FEV_1% und der BMI als Surrogatendpunkte für Mortalität.

BMI: *Body Mass Index*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; PE: Pulmonale Exazerbation

4.3.1.3.1 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen"

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 in ihrer Muttersprache ausfüllen, sofern validierte Übersetzungen zur Verfügung standen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Bei Patienten im Alter zwischen 6-11 Jahren wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren" (Interviewer-Format) vom Prüfarzt oder dessen Vertretung ausgefüllt, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte" zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 12. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete. Patienten im Alter von 12 oder 13 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder" eigenständig aus, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte" zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 14. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete. Patienten im Alter von ≥14 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene" zu jeder Visite eigenständig aus. Anhand des Fragebogens wurden Angaben zur Demographie, der allgemeinen Lebensqualität, der Schule, der Arbeit oder Alltagsaktivitäten sowie zu spezifischen, mit CF assoziierten Faktoren erhoben. Im Studienhandbuch wurden Kopien der englischen Version des CFQ-R hinterlegt. Den teilnehmenden, nicht englischsprachigen Studienzentren wurden validierte deutsche und französische Sprachversionen des CFQ-R zur Verfügung gestellt. Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem" im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert [32].

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der CFQ-R-Fragebogen wurde, je nach Alter von den Patienten, den Eltern/Betreuern und den Prüfärzten verblindet ausgefüllt.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben: Die primäre Analyse dieses Endpunkts basierte auf einem MMRM. Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung relativ zum jeweiligen Baseline-Wert in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable und die Behandlungssequenz, die Behandlungsphase, die Behandlung und die jeweilige Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein. Eine Adjustierung erfolgte anhand der kontinuierlichen Werte des Alters, des FEV_1% und der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zum jeweiligen Baseline-Wert mithilfe einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix.

Der aus diesem Modell ermittelte Haupteffekt der Behandlung wurde als mittlerer Behandlungseffekt (Wirksamkeit von Ivacaftor) über sämtliche Visiten nach Studienbeginn innerhalb der Behandlungsphase interpretiert.

Für die Responder-Analyse wurde die *Odds Ratio* nach der Mantel-Haenszel-Methode, das relative Risiko nach dem Verfahren von Agresti und Min sowie die absoluten Risikoreduktion berechnet [56, 57].

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen kann, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" zusammenfassend als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stichprobenstatistik[a]		**Absolute Veränderung[b]**	**Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)**	
Behandlungsarm	**N**	**MW (Punkte)**	**LS-MW (Punkte)**	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert[c]**
Baseline (FAS)					
Placebo	37	74,5496	-	-	-
Ivacaftor	38	70,6141	-		
Gesamt nach 8 Wochen (FAS)					
Placebo	37	73,1481	-0,6720	9,6105 [4,4874; 14,7336]	0,0004
Ivacaftor	38	80,2360	8,9385		
Baseline (PPS)					
Placebo	26	74,0385	-	-	-
Ivacaftor	26	69,7650	-		
Gesamt nach 8 Wochen (PPS)					
Placebo	26	73,8959	0,1545	12,1598 [6,2350; 18,0845]	0,0002
Ivacaftor	26	82,5142	12,3143		

FAS: *Full Analysis Set*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert; PPS: *Per Protocol Set*

a: Gepoolte Ergebnisse aller Versionen des CFQ-R mit Ausnahme der Version „Eltern/Erziehungsberechtigte"

b: Schätzer gemäß MMRM mit der absoluten Veränderung relativ zum jeweiligen Baselinewert als abhängige Variable und Behandlungssequenz, Behandlung, Behandlungsphase sowie der jeweiligen Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein, die Adjustierung erfolgte mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix anhand der kontinuierlichen Ausgangswerte für Alter, FEV_1% und Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R zur jeweiligen Baseline.

c: p-Wert für den Gesamteffekt innerhalb von 8 Behandlungswochen

Im Rahmen der Analyse des FAS wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen, d. h. für 37 Patienten (94,87%) standen unter Behandlung mit Placebo auswertbare Fragebögen zur Verfügung, unter Ivacaftor sogar für 38 Patienten (97,44%). Diese hohe Rücklaufquote ermöglicht eine zuverlässige Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie VX12-770-111.

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen ist in Tabelle 4-19 dargestellt. Diese Veränderung war für das FAS zwischen Baseline und Woche 8 unter Ivacaftor größer als unter Placebo (8,9385 Punkte vs. -0,6720 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt für die Behandlung mit Ivacaftor vs. Placebo betrug 9,6105 Punkte (95%KI: [4,4874; 14,7336]). Dieser war zudem signifikant (p=0,0004) und überstieg die prädefinierte minimale klinisch signifikante Differenz von 4 Punkten substanziell. Die Sensitivitätsanalyse anhand des PPS zeigte einen mit der Analyse aus dem FAS konsistenten Behandlungseffekt von 12,1598 Punkten (95%KI: [6,2350; 18,0845], p=0,0002) zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	Stichprobenstatistik[a]		**Absolute Veränderung[b]**	**Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)**	
Behandlungsarm	**N**	**MW**	**LS-MW**	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert[c]**
Baseline					
Placebo	37	74,5496	-	-	-
Ivacaftor	38	70,6141	-		
Nach 2 Wochen					
Placebo	37	73,1231	-0,6385	6,7025 [0,6051; 12,7998]	0,0316
Ivacaftor	38	78,2895	6,0640		
Nach 4 Wochen					
Placebo	37	74,0991	0,0862	9,3683 [3,2710; 15,4656]	0,0030
Ivacaftor	38	80,1170	9,4546		
Nach 8 Wochen					
Placebo	37	72,2221	-1,4739	12,8269 [6,7091; 18,9447]	<0,0001
Ivacaftor	37	82,3573	11,3530		

FAS: *Full Analysis Set*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

a: Gepoolte Ergebnisse aller Versionen des CFQ-R mit Ausnahme der Version „Eltern/Erziehungsberechtigte"

b: Schätzer gemäß MMRM mit der absoluten Veränderung relativ zur jeweiligen Baseline als abhängige Variable und Behandlungssequenz, Behandlung, Behandlungsphase sowie der jeweiligen Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein, die Adjustierung erfolgte mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix anhand der kontinuierlichen Ausgangswerte für Alter, FEV_1% und Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zur jeweiligen Baseline.

c: p-Wert für die einzelnen Visiten aus dem linearen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen in der jeweiligen Visite.

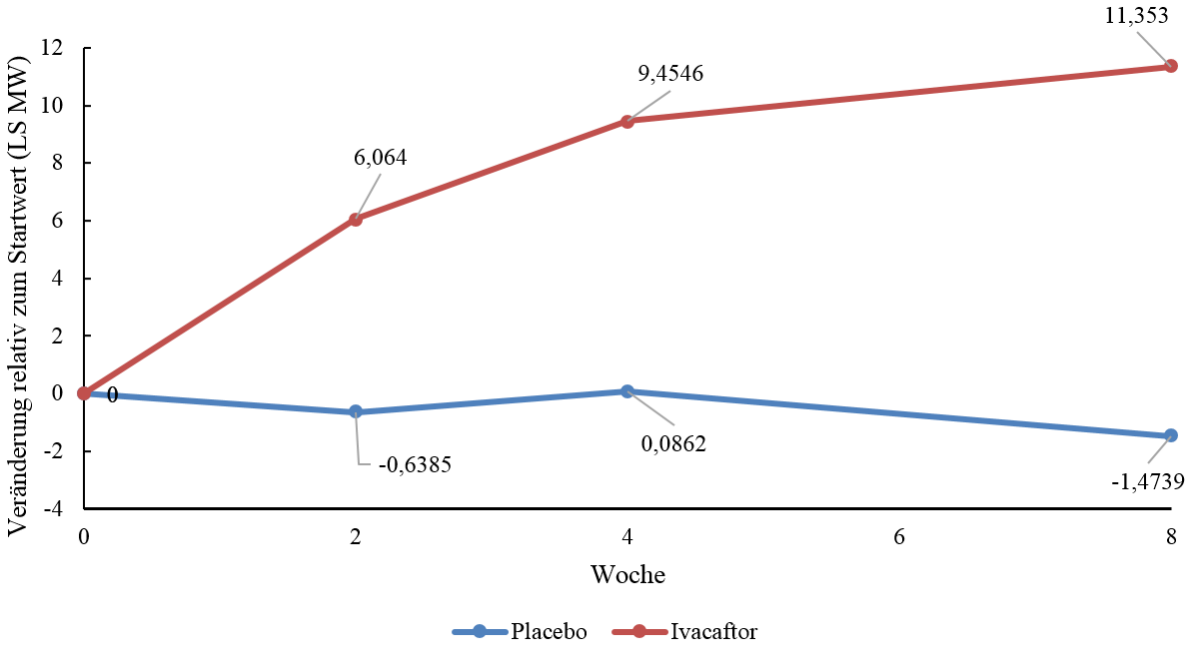


Abbildung 4: „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" pro Visite (FAS)

LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

Die Konsistenz des Behandlungseffekts bezüglich der absoluten Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über die Studienvisiten hinweg ist in Tabelle 4-20 sowie Abbildung 4 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich bereits ab Woche 2 (6,7025 Punkte, 95% KI: [0,6051; 12,7998], p=0,0316) bis Woche 8 (12,8269 Punkte, 95% KI: [6,7091; 18,9447], p<0,0001).

Tabelle 4-21: Responder-Analysen für die Veränderung der Punktzahl auf dem CFQ-R-Fragebogen (FAS)

Kategorie	**Placebo (N=37)**	**Ivacaftor (N=38)**	**RR [95% KI][a]** **OR [95% KI][a]** **ARR [95% KI][a]**
	n (%)	**n (%)**	
≥4 Punkte	11 (29,7)	28 (73,7)	2,8 [1,6; 5,0] 7,0 [2,1; 23,5] -50,0% [-76,7%; -23,3%]
<4 Punkte	26 (70,3)	9 (23,7)	
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko a: RR und OR >1 bzw. ARR <0 bezeichnen jeweils einen Effekt zugunsten von Ivacaftor			

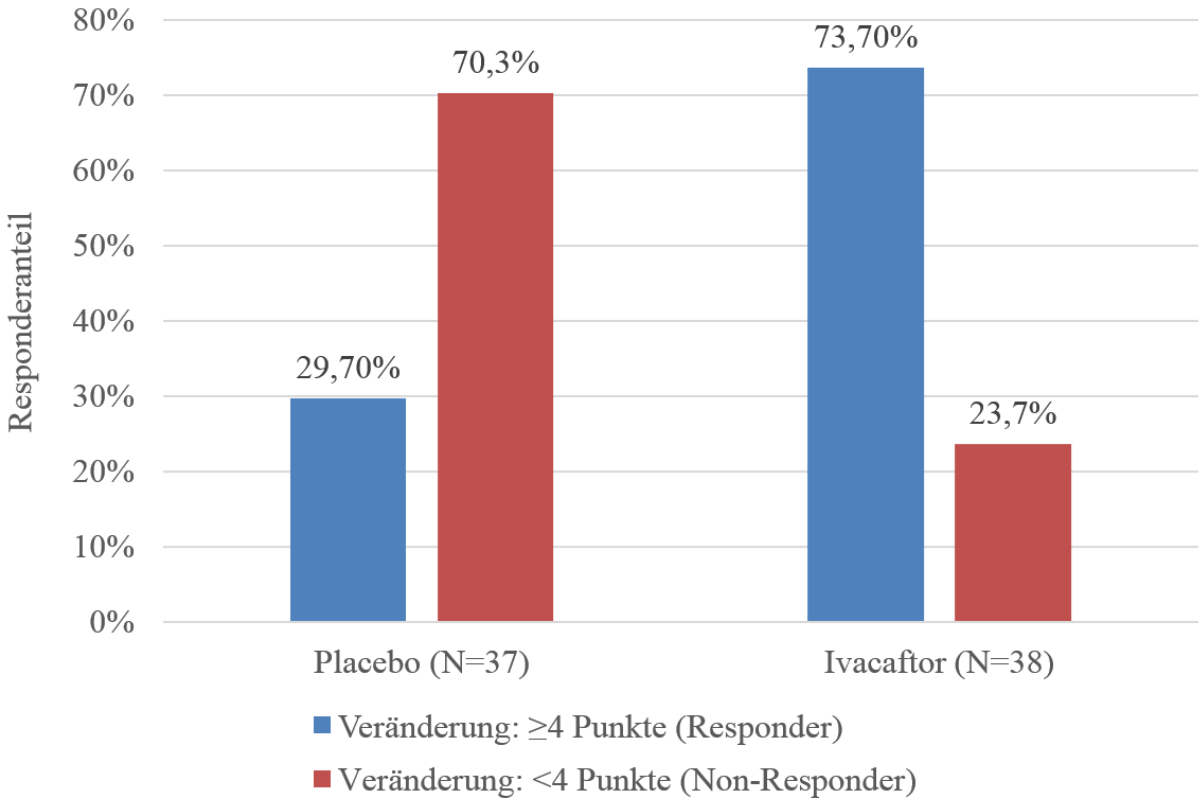


Abbildung 5: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen (FAS)

Anhand einer Responderanalyse wurden zusätzliche, supportive Daten für diesen Endpunkt erhoben: Die „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen" wurde in zwei Kategorien eingeteilt (≥4 Punkte vs. <4 Punkte), um den Patientenanteil zu identifizieren, der eine Response ober- bzw. unterhalb der MCID aufzeigte (siehe Tabelle 4-21 und Abbildung 5) [32]. Unter der Behandlung mit Ivacaftor zeigten die meisten Patienten (73,7%) eine Veränderung ≥4 Punkte in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R gegenüber der jeweiligen Baseline, während die meisten Patienten unter Placebo (70,3%) unterhalb dieser MCID verblieben. Dies entsprach einem relativen Risiko (RR) von 2,8, einem Odds Ratio (OR) von 7,0 und einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von -50,0% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 4-22: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R nach Version des Fragebogens (FAS)

			Stichproben-statistik		Veränderung vs. Baseline		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
Version des Fragebogens	**Zeitraum**	**Behandlung**	**N**	**MW**	**N**	**LS-MW**	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert**
Kinder zwischen 6 und 11 Jahren	Baseline	Placebo	8	78,1250	-	-	-	-
		Ivacaftor	8	70,8333	-	-		
	über 8 Wochen	Placebo	8	83,3333	8	5,6308	11,3391 [-4,9020; 27,5802]	0,1472
		Ivacaftor	8	87,8473	8	16,9699		
Kinder zwischen 12 und 13 Jahren	Baseline	Placebo	2	75,0000	-	-	-	-
		Ivacaftor	3	77,7777	-	-		
	über 8 Wochen	Placebo	2	73,6110	2	-	-	-
		Ivacaftor	3	67,7083	3	-		
Heranwachsende und Erwachsene	Baseline	Placebo	27	73,4568	-	-	-	-
		Ivacaftor	27	69,7531	-	-		
	über 8 Wochen	Placebo	27	70,0960	27	-2,6581	**11,3360 [5,4081; 17,2639]**	**0,0004**
		Ivacaftor	27	79,2181	27	8,6779		
Eltern und Erziehungsberechtigte	Baseline	Placebo	10	73,3334	-	-	-	-
		Ivacaftor	11	71,8182	-	-		
	über 8 Wochen	Placebo	10	78,4814	10	4,8973	7,2743 [-1,0717; 15,6203]	0,0800
		Ivacaftor	11	84,4096	11	12,1715		

FAS: *Full Analysis Set*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert; MW: Mittelwert

In Tabelle 4-22 sind die Veränderungen der Punktzahlen in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R nach Version des Fragebogens aufgeführt.

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren war unter der Behandlung mit Ivacaftor größer als unter Placebo (16,9699 Punkte vs. 5,6308 Punkte), der Behandlungseffekt von 11,3391 Punkten (95% KI: [-4,9020; 27,5802]) war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,1472). Dies ist vermutlich der geringen Fallzahl geschuldet.

Die Ergebnisse für die Kinder zwischen 12 und 13 Jahren konnten aufgrund der geringen Patientenzahl mithilfe des MMRM nicht untersucht werden.

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' bei Heranwachsenden und Erwachsenen war unter der Behandlung mit Ivacaftor größer als unter Placebo (8,6779 Punkte vs. -2,6581 Punkte), und der Behandlungseffekt von 11,3360 Punkten (95% KI: [5,4081; 17,2639]) war statistisch signifikant (p=0,0004). Dieser Effekt entspricht demjenigen aus der gepoolten Analyse.

Die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' bei den von den Eltern und Erziehungsberechtigten ausgefüllten Fragebögen war ebenfalls unter der Behandlung mit Ivacaftor größer als unter Placebo (12,1715 Punkte vs. 4,8973 Punkte), der Behandlungseffekt von 7,2743 Punkten (95% KI: [-1,0717; 15,6203]) war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,0800).

<u>Veränderung der Punktzahlen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R nach 8 Wochen</u>

Die Varianz der Behandlungseffekte in diesen Domänen war ausgesprochen hoch. Es zeigten sich konsistente Verbesserungen zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo auch für einzelne andere gesundheitsbezogene Domänen der Lebensqualität im CFQ-R: Domäne „Vitalität" (Version für Heranwachsende und Erwachsene) mit einem Behandlungseffekt von 7,0902 Punkten (95% KI: [2,3971; 11,7832], p=0,0041), der Domäne „Gesundheitszustand" (Version für Heranwachsende und Erwachsene) mit einem Behandlungseffekt von 8,2325 Punkten (95% KI: [2,8247; 13,6404], p=0,0038), der Domäne „Physisch" (Version für Eltern und Erziehungsberechtigte) mit einem Behandlungseffekt von 10,1078 Punkten (95% KI: [1,0768; 19,1387], p=0,0310) sowie der Domäne „Verdauung" (Version für Eltern und Erziehungsberechtigte) mit einem Behandlungseffekt von 6,4910 Punkten (95% KI: [0,0767; 12,9054], p=0,0478).

<u>Zusammenfassung:</u>
Insgesamt besteht eine statistisch signifikante und klinisch relevante Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen zugunsten von Ivacaftor, insbesondere für die gepoolten Versionen des Fragebogens und für die Version des Fragenbogens für Heranwachsende und Erwachsene. Heranwachsende und Erwachsene bildeten zudem den Patientenpool, für den die meisten ausgefüllten Fragebögen zur Verfügung standen. Für Kinder im Alter zwischen 12 und 13 Jahren lagen für eine sinnvolle Auswertung zu wenige Stichproben vor.

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.2 Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatatoren durchgeführt werden. ▪ 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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 oder in Woche 12 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollten die spriometrischen Untersuchungen für die betreffende Visite sowie sämtliche nachfolgenden bis zur Verlaufskontrollvisite nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [35]. Die Normalisierung des FEV1 erfolgte für männliche Patienten ≥18 Jahre sowie weibliche Patienten ≥16 Jahre nach Hankinson und für jüngere Patienten nach Wang [36, 37]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Messung des FEV_1% erfolgte für Patienten, Prüfärzte und Mitarbeiter des Studienzentrums verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben: Die primäre Analyse dieses Endpunktes basierte auf einem MMRM. Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung relativ zum jeweiligen Baseline-Wert in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable und die Behandlungssequenz, die Behandlung, die Behandlungsphase sowie die jeweilige Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein. Eine Adjustierung erfolgte anhand der kontinuierlichen Werte des Alters und des FEV_1% zum jeweiligen Baseline-Wert mithilfe einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix.

Der aus diesem Modell ermittelte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde als mittlerer Behandlungseffekt (Wirksamkeit von Ivacaftor) über sämtliche Visiten nach Studienbeginn innerhalb der Behandlungsphase interpretiert.

Als Sensitivitätsanalyse wurde die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Visiten innerhalb der jeweiligen Behandlungsphase in einem separaten MMRM-Modell evaluiert. Dieses beinhaltete die Behandlungssequenz, die Behandlungsphase, die Behandlung, die jeweilige Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein. Eine Adjustierung erfolgte anhand der kontinuierlichen Werte des Alters und des FEV_1% zum jeweiligen Baseline-Wert mithilfe einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix. Im Falle von Hinweisen auf einen qualitativen Effekt der Interaktion

zwischen Behandlung und Visite wurde eine deskriptive Zusammenfassung der Behandlungseffekte für jede Visite dargestellt, um die Art der Interaktion zu identifizieren.

Für die Responder-Analyse wurde die *Odds Ratio* nach der Mantel-Haenszel-Methode, das relative Risiko nach dem Verfahren von Agresti und Min sowie die absoluten Risikoreduktion berechnet [56, 57].

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung verloren ging und die Werte innerhalb von 7 bis 28 Tagen auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stichprobenstatistik		Absolute Veränderung[a]	Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
Behandlungsarm	**N**	**MW (%)**	**LS-MW (%)**	**Differenz (%) [95% KI]**	**p-Wert[b]**
Baseline (FAS)					
Placebo	37	79,3361	-	-	-
Ivacaftor	38	76,3659	-		
Gesamt nach 8 Wochen (FAS)					
Placebo	37	76,0380	-3,1912	10,6780 [7,2559; 14,1000]	<0,0001
Ivacaftor	38	83,7058	7,4868		
Baseline (PPS)					
Placebo	26	82,2108	-	-	-
Ivacaftor	26	78,1109	-		
Gesamt nach 8 Wochen (PPS)					
Placebo	26	79,6920	-2,5160	11,0284 [6,2203; 15,8365]	<0,0001
Ivacaftor	26	86,8690	8,5124		
Baseline (CCS)					
Placebo	36	79.1862	-	-	-
Ivacaftor	36	75.2859	-		
Gesamt nach 8 Wochen (CCS)					
Placebo	36	75,7489	-3,2910	10,9362 [7,4066; 14,4658]	<0,0001
Ivacaftor	36	83,0775	7,6453		

CCS: *Complete Case Set*; FAS: *Full Analysis Set*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert; PPS: *Per Protocol Set*

a: Schätzer gemäß MMRM mit der absoluten Veränderung relativ zum jeweiligen Baselinewert als abhängige Variable und Behandlungssequenz, Behandlung, Behandlungsphase sowie die jeweilige Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein, die Adjustierung erfolgte mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix anhand der kontinuierlichen Ausgangswerte für Alter und FEV_1% zur jeweiligen Baseline.

b: p-Wert für den Gesamteffekt innerhalb von 8 Wochen der Behandlung

Tabelle 4-25 zeigt die mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen relativ zum jeweiligen Baseline-Wert anhand des MMRM. Die Veränderung des FEV_1% war in der Ivacaftor-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (7,4868%vs. -3,1912%). Der geschätzte Behandlungseffekt zwischen Ivacaftor vs. Placebo betrug 10,6780% (95% KI: 7,2559; 14,1000]) und war statistisch signifikant (p<0,0001). Die

Sensitivitätsanalyse anhand des PPS zeigte einen mit der Analyse aus dem FAS konsistenten Behandlungseffekt von 11,0284% (95%KI: [6,2203; 15,8365]; p<0,0001) zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor. Auch die Ergebnisse anhand des CCS zeigten einen robusten und mit der Analyse aus dem FAS konsistenten Behandlungseffekt zugunsten von Ivacaftor (10,9362%; 95% KI: [7,4066; 14,4658]; p<0,0001).

Ausgedrückt als Behandlungseffekt des Absolutwerts des forcierten Einsekundenvolumens zwischen Ivacaftor und Placebo entspricht dies einem Unterschied von 349 ml [52]. Gemäß Richtlinie der *American Thoracic Society* und der *European Respiratory Society* bezüglich der Endpunkte für klinische Studien bei der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) liegt die MCID für diesen Parameter bei 100-140 ml [58]. Diese wird unter Ivacaftor in der vorliegenden Studie um das 2,5- bis 3,5-fache überschritten und weist auf einen klinisch relevanten Effekt von Ivacaftor auf die Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo hin.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	Stichprobenstatistik		**Absolute Veränderung[a]**	**Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)**	
Behandlungsarm	**N**	**MW (%)**	**LS-MW (%)**	**Differenz (%) [95% KI]**	**p-Wert[b]**
Baseline					
Placebo	37	79,3361	-	-	-
Ivacaftor	38	76,3659	-		
Nach 2 Wochen					
Placebo	37	77,8637	-1,4209	8,3142 [4,5109; 12,1175]	<0,0001
Ivacaftor	38	83,5950	6,8933		
Nach 4 Wochen					
Placebo	37	76,7878	-2,2903	9,9908 [6,1874; 13,7941]	<0,0001
Ivacaftor	38	83,9181	7,7005		
Nach 8 Wochen					
Placebo	37	73,4624	-5,8472	13,7554 [9,9414; 17,5694]	<0,0001
Ivacaftor	37	83,6015	7,9082		

FAS: *Full Analysis Set*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

a: Schätzer gemäß MMRM mit der absoluten Veränderung zur jeweiligen Baseline als abhängige Variable und Behandlungssequenz, Behandlung, Behandlungsphase sowie die jeweilige Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein, die Adjustierung erfolgte mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix anhand der kontinuierlichen Ausgangswerte für Alter und FEV_1% zur jeweiligen Baseline.

b: p-Wert für die einzelnen Visiten aus dem linearen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen in der jeweiligen Visite.

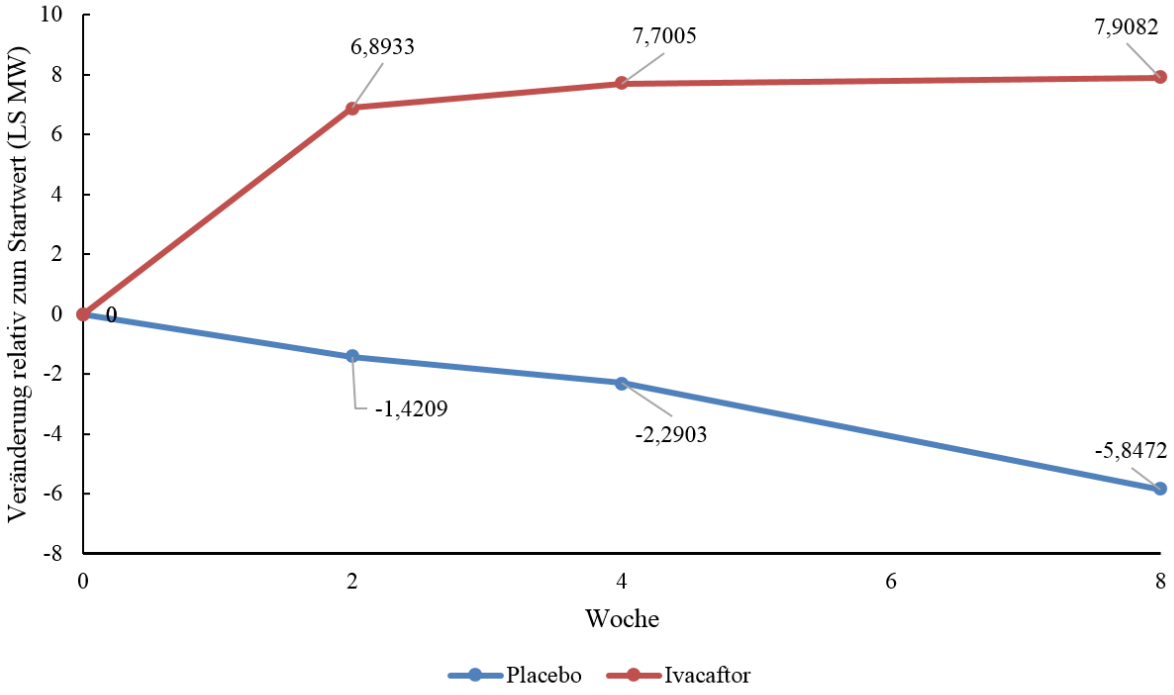


Abbildung 6: „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite (FAS)

LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

Die Konsistenz des Behandlungseffekts bezüglich der absoluten Veränderung des FEV_1% über die Studienvisiten hinweg ist in Tabelle 4-26 sowie in Abbildung 6 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich bereits ab Woche 2 (8,3142%; 95% KI: [4,5109; 12,1175], p<0,0001) bis Woche 8 (13,7554%; 95% KI: [9,9414; 17,5694], p<0,0001).

Tabelle 4-27: Responder-Analysen für die Veränderung der Lungenfunktion (FAS)

Kategorie	**Placebo (N=37)**	**Ivacaftor (N=38)**	**RR [95% KI][a] OR [95% KI][a] ARR [95% KI][a]**
	n (%)	**n (%)**	
≥5%	1 (2,7)	18 (47,4)	9,5 [2,3; 39,4] 12,3 [2,3; 65,1] -44,7% [-67,8%; -21,7%]
<5%	36 (97,3)	19 (50,0)	
≥7,5%	0	17 (44,7)	18,0 [2,5; 127,8] 35,0 [2,1; 582,0] -44,7% [-66,6%; -22,9%]
<7,5%	37 (100,0)	20 (52,6)	
≥10%	0	16 (42,1)	17,0 [2,4; 120,7] 33,0 [2,0; 550,1] -42,1% [-63,4%; -20,8%]
<10%	37 (100,0)	21 (55,3)	

ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

a: RR und OR >1 bzw. ARR <0 bezeichnen jeweils einen Effekt zugunsten von Ivacaftor

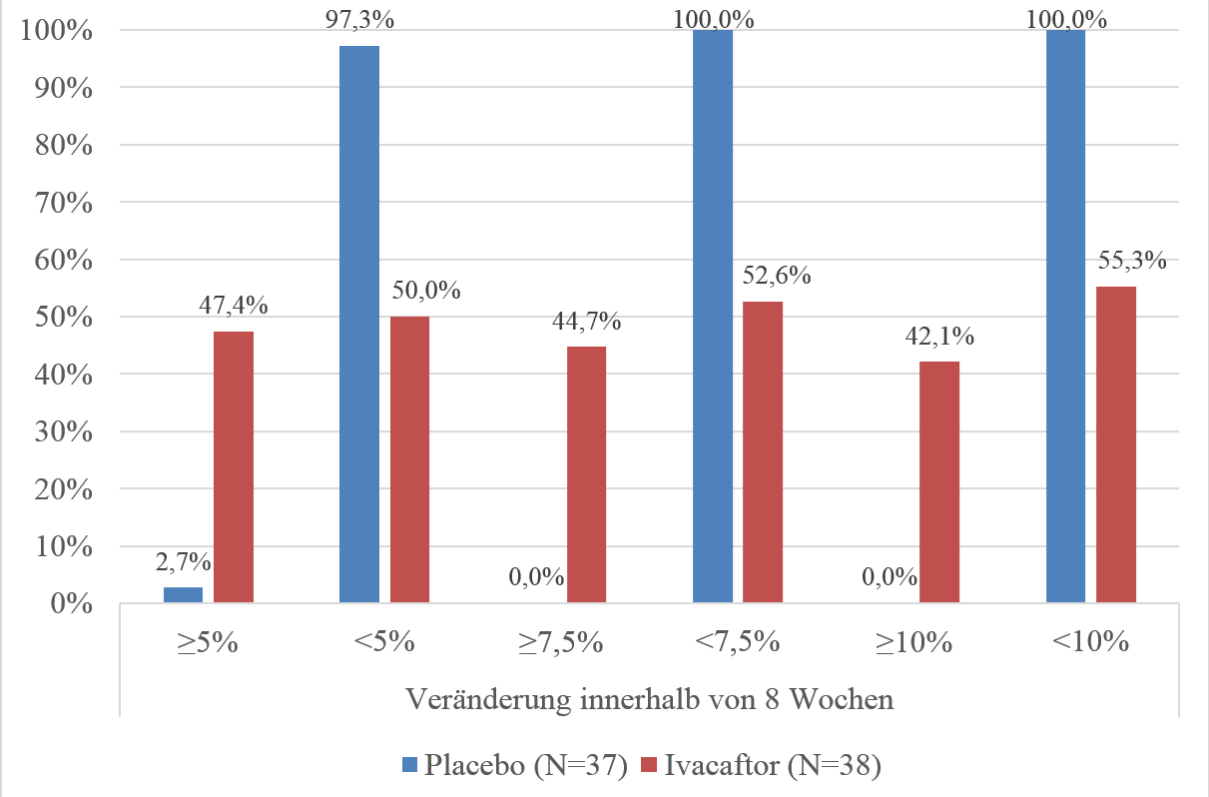


Abbildung 7: Responderanalyse der Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen (FAS)

Anhand einer Responderanalyse wurden zusätzliche, supportive Daten für diesen Endpunkt erhoben: Die „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ wurde in Kategorien eingeteilt (≥5% vs. <5%, ≥7,5% vs. <7,5% sowie ≥10% vs. <10%), um den Patientenanteil zu identifizieren, der eine Response aufzeigte. Nur ein einzelner Patient unter der Behandlung mit Placebo zeigte eine Response ≥5% gegenüber etwa der Hälfte der Patienten unter Ivacaftor (47,4%, siehe Tabelle 4-27 Abbildung 7). Dies entsprach einem RR von 9,5, einem OR von 12,3 und einer ARR von -44,7% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Auffällig ist insbesondere, dass über 40% der Patienten nach 8-wöchiger Behandlung mit Ivacaftor (42,1%) eine mindestens 10%-ige Verbesserung zeigten.

Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für "Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen"

		Absolute Veränderung[a]		**Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)**	
Sensitivitätsanalyse	**Studienarm**	**N**	**LS-MW**	**Unterschied [95% KI]**	**p-Wert**
MMRM mit autoregressiver Kovarianz erster Ordnung[a]	Placebo	37	-3,2546	10,8600 [7,5966; 14,1234]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,6054		
MMRM mit LOCF[b]	Placebo	37	-3,2027	10,6696 [7,2421; 14,0972]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,4669		
MMRM unter Annahme des schlimmsten Falles[b]	Placebo	37	-3,2027	10,6696 [7,2421; 14,0972]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,4669		
MMRM mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe[b]	Placebo	37	-3,2027	10,6696 [7,2421; 14,0972]	<0,0001
	Ivacaftor	38	7,4669		
ANCOVA[c]	Placebo	37	-5,7900	13,8452 [9,8943; 17,7961]	<0,0001
	Ivacaftor	37	8,0551		
Wilcoxon[d]	Placebo	36	-4,2675	N/A	<0,0001
	Ivacaftor	36	5,0955		

ANCOVA: Kovarianzanalyse; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert; LOCF*: Last Observation Carried Forward*; MMRM: Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N/A: nicht verfügbar

a: Schätzer aus dem MMRM mit der absoluten Veränderung gegenüber dem Wert zur jeweiligen Baseline als abhängige Variable, der Behandlung, der Behandlungssequenz, der Studienphase und der Visite innerhalb der Studienphase (Woche 2, Woche 4 und Woche 8) als fixe Effekte sowie dem innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelten Patienten als zufälligen Effekt. Die Adjustierung erfolgte anhand der kontinuierlichen Werte für Alter und FEV_1% zur jeweiligen Baseline mittels einer AR(1)-Kovarianzmatrix.

b: Es wurde ein mit demjenigen in Fußnote a identisches MMRM-Modell verwendet, mit Ausnahme des Einsatzes einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix. Fehlende Daten wurden mittels LOCF-Methode, unter Annahme des schlimmsten Falles oder mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe ersetzt. Zum Ausgleich fehlender Varianzinformationen wurden multiple Imputationen angewendet.

c: Die ANCOVA basierte auf der absoluten Veränderung zwischen Woche 8 und dem Baseline-Wert jeder Behandlungsphase.

d: Der Wilcoxon-Rangsummentest basierte auf der absoluten Veränderung zwischen Woche 8 und dem Baseline-Wert jeder Behandlungsphase; anstatt der LS-MW wurden in der betreffenden Spalte die Mediane angegeben.

Die in Tabelle 4-28 dargestellten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes untermauern die Robustheit der primären Analyse. Es wurde eine autoregressive Kovarianzanalyse anhand eines ansonsten mit dem Modell aus der primären Analyse

identischen Modells durchgeführt, sowie ein Wilcoxon-Rangsummentest und ANCOVAs. Zur Untersuchung der Auswirkungen fehlender Daten wurden diese mithilfe der LOCF-Methode sowie unter Annahme des schlimmsten Falles und auf Basis der Abbruchgründe ersetzt.

Die Ergebnisse dieser Analysen waren mit denjenigen der primären Analyse konsistent (siehe Tabelle 4-25). Die absolute Veränderung war unter der Behandlung mit Ivacaftor grundsätzlich größer als unter Placebo. Für sämtliche der durchgeführten Analysen war der Behandlungseffekt signifikant ($p<0,0001$).

Auch weitere, flankierend erhobene spirometrische Parameter ($FEF_{25\%-75\%}$ und FEV_1/FVC) zeigten substanzielle und konsistente Verbesserungen unter der Behandlung mit Ivacaftor [52].

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.3 Morbidität: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Messung des Körpergewichts ohne Schuhe und vor der Einnahme der Studienmedikation. Die Körpergröße wurde ebenfalls ohne Schuhe bestimmt. Bei Patienten im Alter von ≥21 Jahren wurde die Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten <21 Jahre wurde die Körpergröße im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 jeweils dreimal bestimmt. Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$ Zur Beurteilung der Auswirkung der Studienmedikation auf das Wachstum und den Ernährungszustand wurden die nach Alter und Geschlecht normierten z-Werte des Körpergewichts, des BMI und der Körpergröße mittels der Wachstumstabellen der CDC ermittelt [38].

Die Parametrisierung des Körpergewichts über den altersabhängigen z-Wert ermöglicht einen Vergleich des Körpergewichts gegenüber den erwarteten Normalwerten innerhalb der Gesamtbevölkerung nach Patientenalter. Positive Werte bedeuten dabei ein gegenüber dem statistischen Normalwert höheres Körpergewicht, negative Werte zeigen ein geringeres Körpergewicht und deuten auf einen defizitären Entwicklungsstand hin.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichts erfolgte für Patienten, Prüfärzte und Mitarbeiter des Studienzentrums verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben: Die Analyse für diesen Parameter basierte auf einem linearen Modell mit gemischten Effekten (LMM) mit dem BMI als abhängige Variable und Behandlungssequenz, Behandlungsphase und Behandlung als fixe Effekte. Die jeweilige Visite innerhalb der Behandlungsphase und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite dienten als zufällige Effekte. Eine Adjustierung erfolgte anhand der kontinuierlichen Werte für Alter und FEV_1% zur jeweiligen Baseline als Kovariablen. In diesem Modell wurde die Visite als kontinuierliche Variable betrachtet (Anzahl Tage seit Tag 1 der jeweiligen Studienphase). Anhand dieses Modells wurde die Veränderung in Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert bestimmt.

Der Haupteffekt der aus diesem Modell ermittelten Behandlung wurde als mittlerer Behandlungseffekt (Wirksamkeit von Ivacaftor) über sämtliche Visiten nach Studienbeginn innerhalb der Behandlungsphase interpretiert.

Für die Responder-Analyse wurde die *Odds Ratio* nach der Mantel-Haenszel-Methode, das relative Risiko nach dem Verfahren von Agresti und Min sowie die absoluten Risikoreduktion berechnet [56, 57].

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Body Mass Index (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stichprobenstatistik		**Absolute Veränderung[a]**	**Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)**	
Behandlungsarm	**N**	**MW**	**LS-MW**	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert[b]**
Absolutwert des BMI (kg/m²)					
Baseline (FAS)					
Placebo	37	22,527	-	-	-
Ivacaftor	38	22,241	-		
Gesamt nach 8 Wochen (FAS)					
Placebo	37	22,570	0,0163	0,6624 [0,3366; 0,9881]	<0,0001
Ivacaftor	37	23,101	0,6787		
Baseline (PPS)					
Placebo	26	22,331	-	-	-
Ivacaftor	26	21,898	-		
Gesamt nach 8 Wochen (PPS)					
Placebo	26	22,311	-0,0171	0,7097 [0,3528; 1,0666]	0,0001
Ivacaftor	26	22,638	0,6926		
Altersabhängiger z-Wert des BMI (Punkte)[c]					
Baseline (FAS)					
Placebo	17	0,4914	-	-	-
Ivacaftor	19	0,3151	-	-	-
Gesamt nach 8 Wochen (FAS)					
Placebo	17	0,4915	-0,0392	0,2830 [0,1167; 0,4492]	0,0010
Ivacaftor	18	0,6246	0,2437		

BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full Analysis Set*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; LMM: Lineares Modell mit gemischten Effekten; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert; PPS: *Per Protocol Set*

a: Schätzer gemäß LMM mit der absoluten Veränderung relativ zur jeweiligen Baseline als abhängige Variable und der Behandlungssequenz, Behandlung, Behandlungsphase sowie der jeweiligen Visite als fixe Effekte. Der Achsenabschnitt, die Visite (Anzahl Behandlungstage) und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite gingen als zufällige Effekte ein. Die Adjustierung erfolgte mittels der kontinuierlichen Ausgangswerte für Alter und FEV_1% zur jeweiligen Baseline.

b: p-Wert des Behandlungseffekts aus der Steigung des BMI vs. Zeit (Tage).

c: Die Berechnung der altersabhängigen z-Werte des BMI erfolgte nur für Patienten im Alter von ≤20 Jahren.

Die mittlere absolute Veränderung des BMI innerhalb von 8 Wochen relativ zur jeweiligen Baseline anhand des LMM ist in Tabelle 4-31 dargestellt und war in der Ivacaftor-Gruppe des

FAS größer als in der Placebo-Gruppe (0,6787 kg/m^2 vs. 0,0163 kg/m^2). Der geschätzte Behandlungseffekt zwischen Ivacaftor vs. Placebo betrug 0,6624 kg/m^2 (95% KI: [0,3366; 0,9881]) und war statistisch signifikant (p<0,0001). Die Sensitivitätsanalyse anhand des PPS zeigte einen mit der Analyse aus dem FAS konsistenten Behandlungseffekt von 0,7097 kg/m^2 (95%KI: [0,3528; 1,0666]; p=0,0001) zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor.

Auch die mittlere Veränderung des altersabhängigen z-Wertes des BMI war nach 8 Wochen in der Ivacaftor-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (0,2437 Punkte vs. -0,0392 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt zwischen Ivacaftor vs. Placebo betrug 0,2830 Punkte (95% KI: [0,1167; 0,4492]) und war statistisch signifikant (p=0,0010).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	Stichprobenstatistik		Absolute Veränderung	Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**MW (SD)**	**Differenz [95% KI]**	**p-Wert[b]**
Absolutwert des BMI (kg/m²)					
Baseline					
Placebo	37	22,527 (4,9956)	-	-	-
Ivacaftor	38	22,241 (5,1880)	-		
Nach 2 Wochen					
Placebo	37	22,561 (4,9440)	0,034 (0,4571)	N/A	N/A
Ivacaftor	38	22,588 (5,1303)	0,347 (0,4502)		
Nach 4 Wochen					
Placebo	37	22,649 (5,1242)	0,122 (0,5715)	N/A	N/A
Ivacaftor	38	22,760 (5,1189)	0,519 (0,3721)		
Nach 8 Wochen					
Placebo	37	22,570 (4,9777)	0,043 (0,6980)	N/A	N/A
Ivacaftor	37	23,101 (5,1484)	0,748 (0,5793)		
Altersabhängiger z-Wert des BMI (Punkte)[b]					
Baseline					
Placebo	17	0,4914 (1,0772)	-	-	-
Ivacaftor	19	0,3151 (1,1030)	-		
Nach 2 Wochen					
Placebo	17	0,5452 (1,0055)	0,0539 (0,2187)	N/A	N/A
Ivacaftor	19	0,4447 (1,0515)	0,1296 (0,2253)	N/A	N/A
Nach 4 Wochen					
Placebo	17	0,5628 (0,9623)	0,0714 (0,1930)	N/A	N/A
Ivacaftor	19	0,5431 (0,9869)	0,2279 (0,2147)	N/A	N/A
Nach 8 Wochen					
Placebo	17	0,4915 (0,9899)	0,0001 (0,3260)	N/A	N/A
Ivacaftor	18	0,6246 (0,9931)	0,2704 (0,2436)	N/A	N/A

BMI: *Body Mass Index*; FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N/A: nicht verfügbar; SD: Standardabweichung

a: Im Rahmen der Messungen pro Visite wurden keine statistischen Auswertungen durchgeführt.

b: Die Berechnung der altersabhängigen z-Werte des BMI erfolgte nur für Patienten im Alter von ≤20 Jahren.

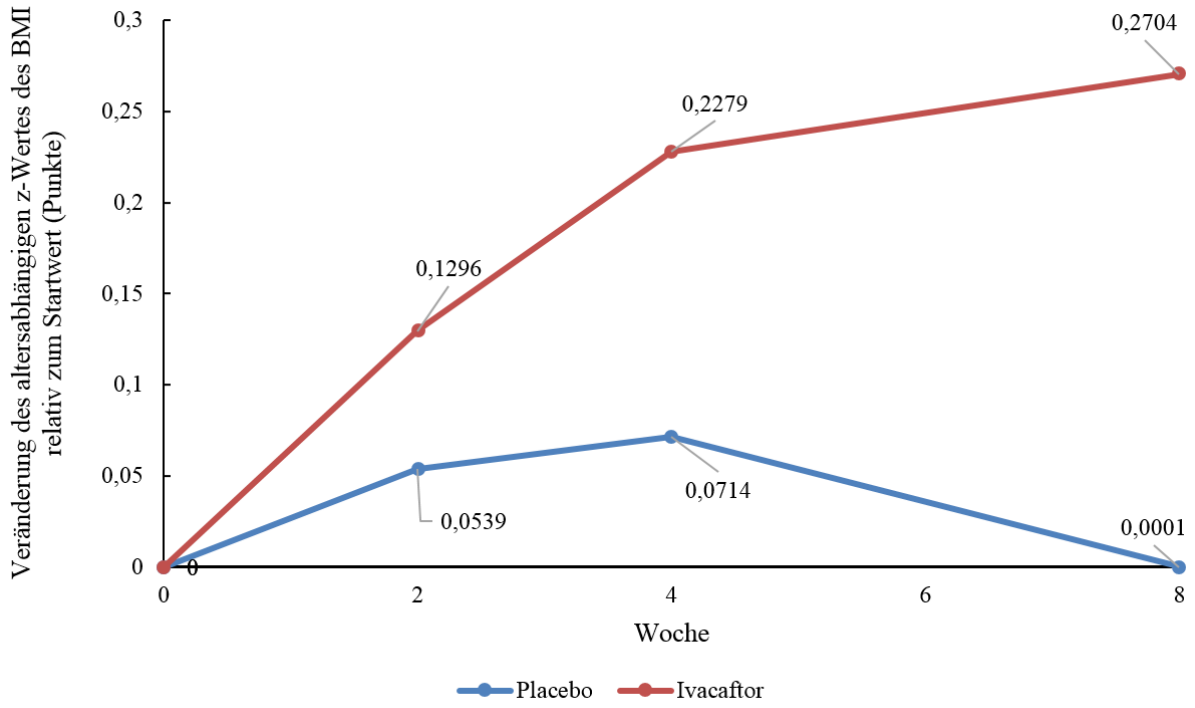


Abbildung 8: „Veränderung des Körpergewichts (altersabhängiger z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen pro Visite“ (FAS)

Die Konsistenz des Behandlungseffekts bezüglich der absoluten Veränderung des Körpergewichts über die Studienvisiten hinweg ist in Tabelle 4-32 sowie Abbildung 8 dargestellt. Es zeigte sich eine konsequent größere Zunahme des Körpergewichts ab Woche 2 unter Ivacaftor. Der Unterschied zu den mit Placebo behandelten Patienten vergrößerte sich innerhalb von 8 Wochen konsistent.

Tabelle 4-33: Responder-Analysen für die Veränderung des *Body Mass Index* (FAS)

Kategorie	**Placebo (N=37)**	**Ivacaftor (N=38)**	**RR [95% KI][a] OR [95% KI][a] ARR [95% KI][a]**
	n (%)	**n (%)**	
≥0,46 Punkte	9 (24,3)	21 (55,3)	2,3 [1,3; 4,3] 5,0 [1,4; 17,3] -33,3% [-56,4%; -10,2%]
<0,46 Punkte	28 (75,7)	16 (42,1)	
ARR: Absolute Risikoreduktion; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko a: RR und OR >1 bzw. ARR <0 bezeichnen jeweils einen Effekt zugunsten von Ivacaftor			

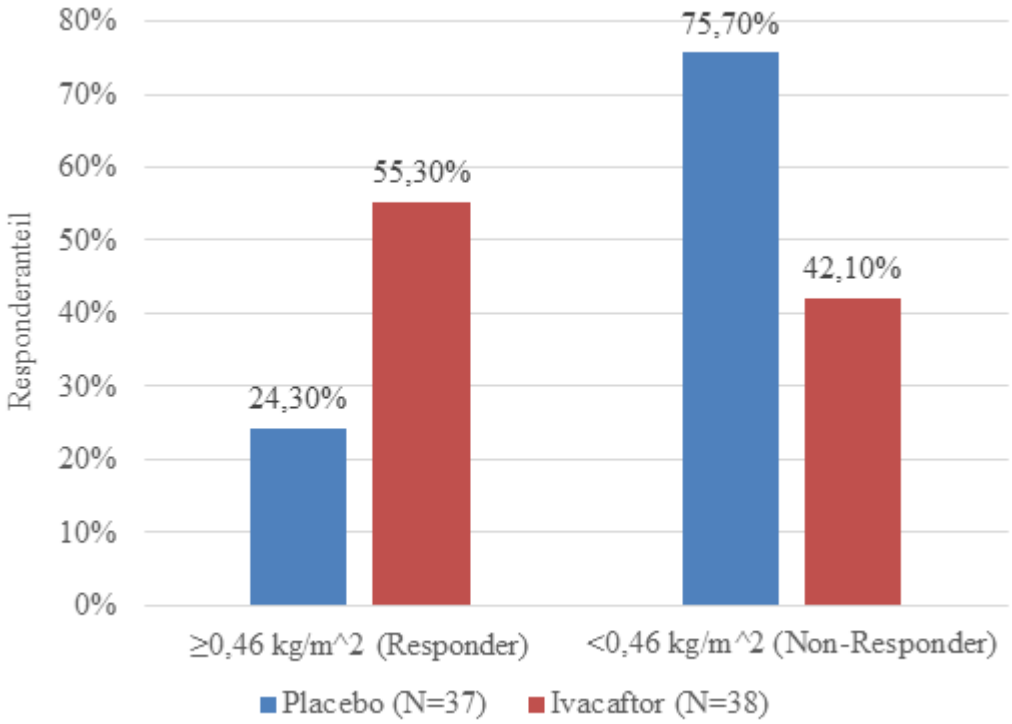


Abbildung 9: Responderanalyse der Veränderung des *Body Mass Index* innerhalb von 8 Wochen (FAS)

Anhand einer Responderanalyse wurden zusätzliche, supportive Daten für diesen Endpunkt erhoben: Die „Veränderung des *Body Mass Index* innerhalb von 8 Wochen“ wurde in zwei Kategorien eingeteilt (≥0,46 kg/m^2 vs. <0,46 kg/m^2), um den Patientenanteil zu identifizieren, der eine Response aufzeigte, die mindestens der mittleren Veränderung des BMI nach 8 Wochen in Zulassungsstudie VX08-770-102 entsprach [11]. Unter der Behandlung mit Ivacaftor zeigten mehr als doppelt so viele Patienten eine Veränderung des BMI um ≥0,46 kg/m^2 auf als unter Placebo (55,3% vs. 24,3%, siehe Tabelle 4-33 und Abbildung 9). Dies entsprach einem RR von 2,3, einem OR von 5,0 und einer ARR von -33,3% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo.

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.4 Morbidität: Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von ≥4 der folgenden Symptome/Zeichen, das eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte: ▪ Veränderung des Sputums (Auswurf) ▪ Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) ▪ Verstärkter Husten ▪ Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) ▪ Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie ▪ Fieber >38°C ▪ Anorexie oder Gewichtsverlust ▪ Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet ▪ Veränderung des Sinusausflusses ▪ Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums ▪ Abnahme der Lungenfunktion um 10% ▪ Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen Zur grafischen Aufbereitung der Daten wurden Überlebenszeitkurven gemäß *der Kaplan-Meier*-Methode erstellt. Dieser Endpunkt umfasst die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die Dauer bis zur ersten zur Hospitalisierung führenden pulmonalen Exazerbation sowie die Dauer bis zur ersten mit intravenösen Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zählung und die Dokumentation der Zeitpunkte pulmonaler Exazerbationen erfolgten verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich. Zur grafischen Aufbereitung der Daten wurden Überlebenszeitkurven gemäß der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Dieser Endpunkt umfasst die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die Dauer bis zur ersten zur Hospitalisierung führenden pulmonalen Exazerbation sowie die Dauer bis zur ersten mit intravenösen Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation nachfolgend nicht tabellarisch, sondern entsprechend der Operationalisierung dieses Endpunktes als *Kaplan-Meier*-Kurven.

Ereignisfreies Intervall bis zur ersten pulmonalen Exazerbation

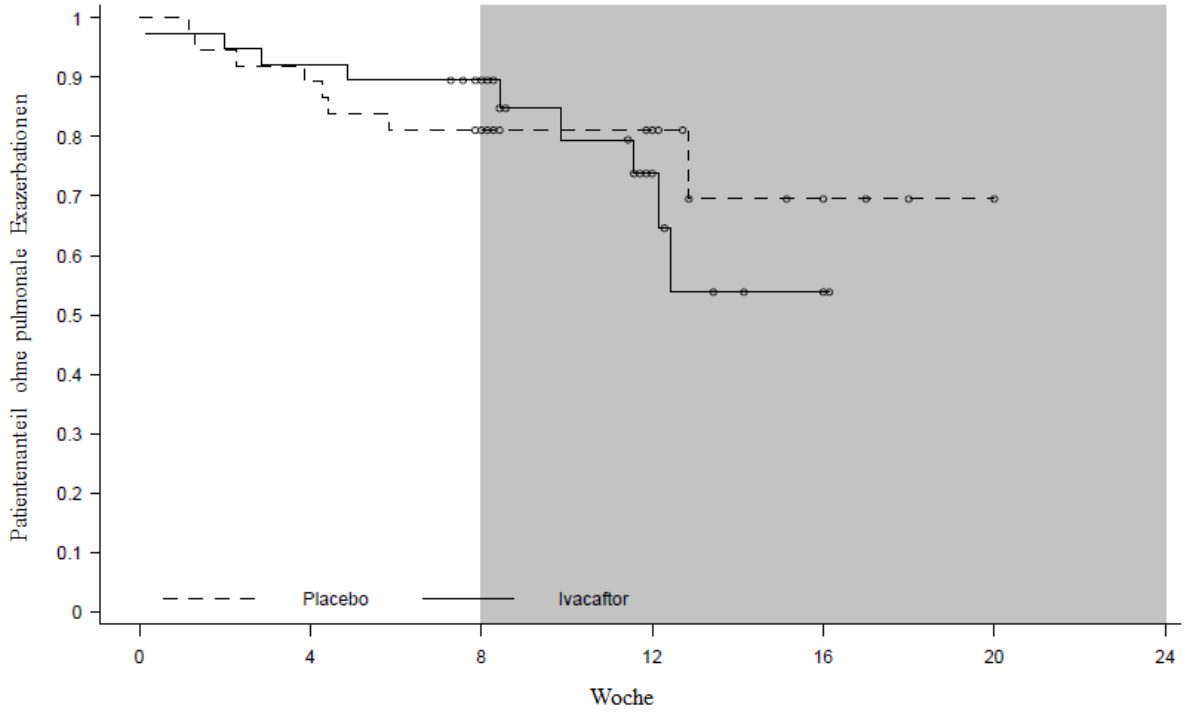


Abbildung 10: Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen Therapie (Einnahme von Studienmedikation in Behandlungssequenz 1 und Behandlungssequenz 2) (FAS)

In Abbildung 10 sind die Überlebenszeitkurven pro Behandlung als ereignisfreie Intervalle bis zur ersten pulmonalen Exazerbation dargestellt. Offene Kreise bezeichnen zensierte Datenpunkte, und die grau schraffierte Fläche zwischen Woche 8 und 24 stellt die Washout-Phase dar, während derer keine Studienmedikation verabreicht wurde. Die Washout-Phase konnte für einzelne Patienten aufgrund akuter Erkrankungen über 4-8 Wochen hinaus verlängert werden. Die nicht schraffierte Fläche bezeichnet die Behandlungsphasen mit der Studienmedikation (Ivacaftor und Placebo in Behandlungssequenz 1 und Behandlungssequenz 2).

Zwischen Baseline und Woche 8 zeigte sich ein klarer Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven: Bei den meisten Patienten (ca. 90%) in der Ivacaftor-Gruppe war noch keine pulmonale Exazerbation aufgetreten, in der Placebo-Gruppe gab es keine Exazerbation bei ca. 80% der Patienten. Dies bedeutet, dass mehr Patienten unter der Behandlung mit Placebo unter pulmonalen Exazerbationen litten als unter der Behandlung mit Ivacaftor.

Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbation sowie ohne mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation

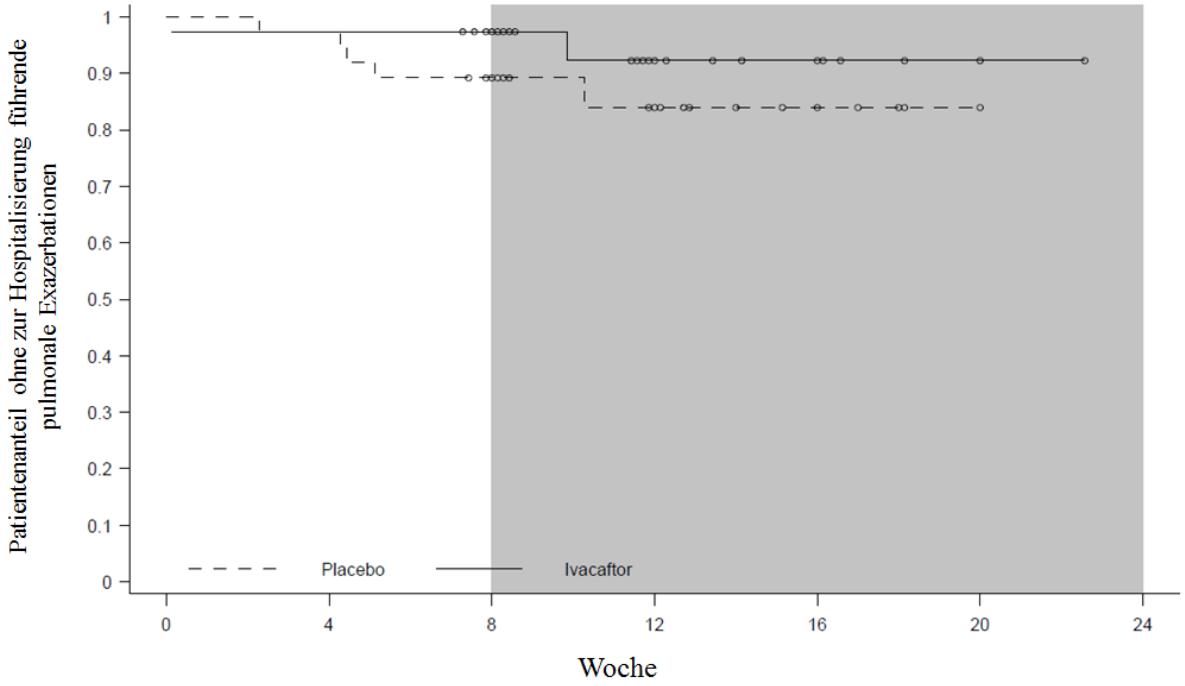


Abbildung 11: Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen (FAS)

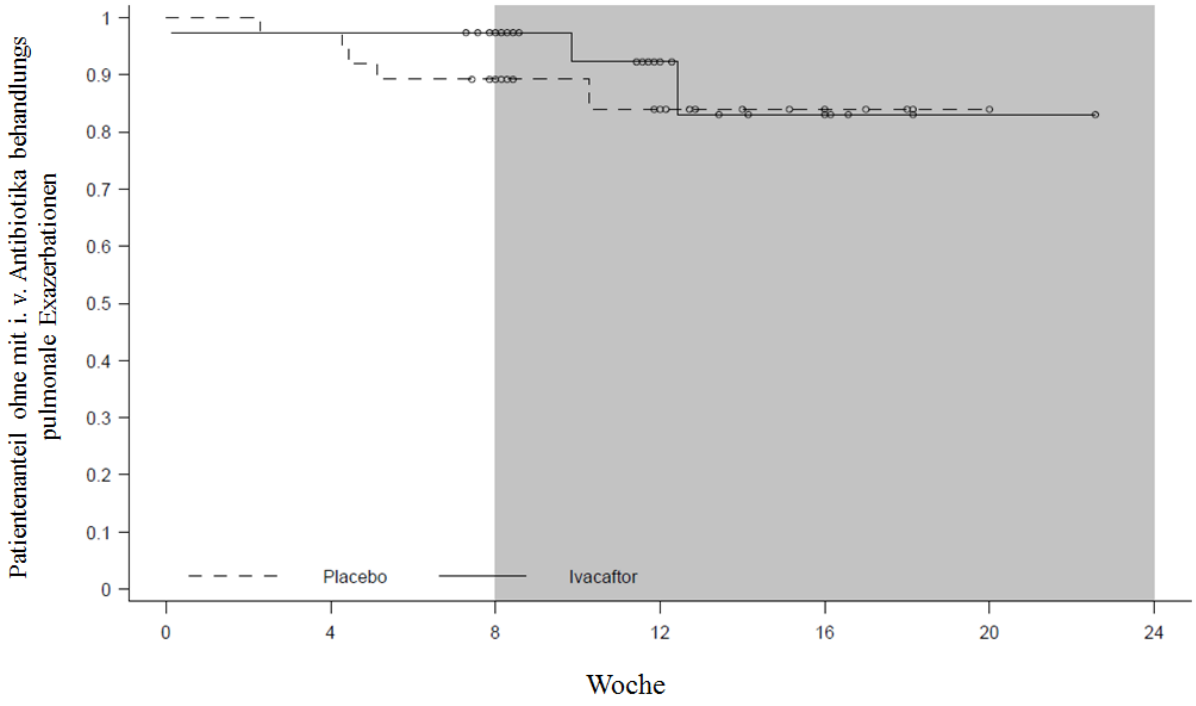


Abbildung 12: Ereignisfreies Intervall ohne mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation innerhalb von 8 Wochen (FAS)

i. v.: intravenös

Die *Kaplan-Meier*-Kurven der jeweiligen Dauer bis zur ersten zur Hospitalisierung führenden und bis zur ersten mit intravenösen Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sind in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt. Die Verläufe der Kurven für diese klinisch schwerwiegenderen pulmonalen Exazerbationen entsprechen grundsätzlich derjenigen der Gesamtzahl pulmonaler Exazerbationen (siehe Abbildung 10) und vermitteln keine darüber hinaus gehenden, klinisch bedeutsamen Signale. Es wird auch hier deutlich, dass ein numerisch höherer Patientenanteil unter der Behandlung mit Ivacaftor ereignisfrei blieb als unter der Behandlung mit Placebo.

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.5 Morbidität: Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von ≥4 der folgenden Symptome/Zeichen, das eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte: ▪ Veränderung des Sputums (Auswurf) ▪ Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) ▪ Verstärkter Husten ▪ Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) ▪ Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie ▪ Fieber >38°C ▪ Anorexie oder Gewichtsverlust ▪ Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet ▪ Veränderung des Sinusausflusses ▪ Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums ▪ Abnahme der Lungenfunktion um 10% ▪ Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen Zur grafischen Aufbereitung der Daten wurden Überlebenszeitkurven gemäß *der Kaplan-Meier*-Methode erstellt. Dieser Endpunkt umfasst die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die Dauer bis zur ersten zur Hospitalisierung führenden pulmonalen Exazerbation sowie die Dauer bis zur ersten mit intravenösen Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Dokumentation der Dauern pulmonaler Exazerbationen erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben: Die Dauer der pulmonalen Ereignisse wurde nach dem Zeitintervall adjustiert, in dem sich die Patienten in der jeweiligen Behandlungsphase (d. h. für 56 Tage / 8 Wochen) befanden. Die Analyse auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels eines *Wilcoxon*-Rangsummentests.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen“ als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	Stichprobenstatistik (Tage)					**Behandlungs-effekt**
Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**Median**	**Minimum**	**Maximum**	**p-Wert[a]**
Placebo	37	4,43 (9,487)	0	0	35,7	0,2166
Ivacaftor	38	2,92 (6,027)	0	0	23,4	

FAS: *Full Analysis Set*; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

a: p-Wert für den Unterschied zwischen Ivacaftor und Placebo aus dem *Wilcoxon*-Rangsummentest

In Tabelle 4-35 sind die adjustierten Dauern der innerhalb 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen dargestellt. Die mittlere Dauer dieser pulmonalen Exazerbationen war in der mit Ivacaftor behandelten Gruppe numerisch niedriger als in der mit Placebo behandelten (2,92±6,027 Tage vs. 4,43±9,487 Tage), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,2166).

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.6 Morbidität: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8 – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Im Studienverlauf aufgetretene pulmonale Exazerbationen wurden im Rahmen der Studienvisiten erfasst und in den Quelldokumenten festgehalten. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von ≥4 der folgenden Symptome/Zeichen, das eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte: ▪ Veränderung des Sputums (Auswurf) ▪ Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) ▪ Verstärkter Husten ▪ Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) ▪ Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie ▪ Fieber >38°C ▪ Anorexie oder Gewichtsverlust ▪ Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet ▪ Veränderung des Sinusausflusses ▪ Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums ▪ Abnahme der Lungenfunktion um 10% ▪ Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen Zur grafischen Aufbereitung der Daten wurden Überlebenszeitkurven gemäß *der Kaplan-Meier*-Methode erstellt. Dieser Endpunkt umfasst die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die Dauer bis zur ersten zur Hospitalisierung führenden pulmonalen Exazerbation sowie die Dauer bis zur ersten mit intravenösen Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zählung pulmonaler Exazerbationen erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 20 mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben: Die Effektschätzer in Form der Rate Ratios wurden mithilfe einer negativen Binomialregression ermittelt. In diesem Modell diente die Ereigniszahl als abhängige Variable, während die Behandlung, Behandlungssequenz und die Behandlungsphase als fixe Effekte betrachtet wurden. Es erfolgte zudem eine Adjustierung anhand des FEV_1% und des Alters sowie mittels des Logarithmus der Aufenthaltszeit in jeder Behandlungsphase als Offset. Bei einer Patientenzahl von <5 mit Ereignissen in einem der Studienarme wurde keine negative Binomialregression, sondern ein *McNemar*-Test auf Grundlage einer Gruppierung der Daten in 0 Fälle und >0 Fälle durchgeführt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Ereignisart	**Statistik**	**Placebo N=37**	**Ivacaftor N=38**	**Rate Ratio[a] [95% KI]**	**p-Wert[b]**
	Gesamtstudiendauer (Tage)	2.941	3.001	-	-
Sämtliche pulmonale Exazerbationen	Patientenzahl mit Ereignis	8	9	-	-
	Ereigniszahl (Ereignisrate)	10 (0,197)	10 (0,159)	0,807 [0,386; 1,688]	0,5687
Zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen	Patientenzahl mit Ereignis	5	2	-	-
	Ereigniszahl (Ereignisrate)	5 (-)	2 (-)	-	0,4531
Mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen	Patientenzahl mit Ereignis	5	3	-	-
	Ereigniszahl (Ereignisrate)	5 (-)	3 (-)	-	0,7266

a: Es wurden Ereignisraten und Rate Ratios berechnet, falls die Patientenzahl in jedem Behandlungsarm mindestens 5 Patienten betrug.

b: p-Werte aus dem Behandlungseffekt anhand negativer Binomialregression, falls die Patientenzahl mit Ereignis in jedem Behandlungsarm mindestens 5 Patienten betrug und das Modell konvergierte; anderenfalls bei Patientenzahl mit Ereignis bei weniger als 5 Patienten: p-Werte aus dem *McNemar*-Test.

Die Anzahl sowie die modellbasierten Schätzer der Ereignisraten pulmonaler Exazerbationen innerhalb des ersten Studienteils (Behandlungsphasen 1 und 2) sind in Tabelle 4-41 zusammengefasst. Die Ereignisraten pulmonaler Exazerbationen waren zwischen den Behandlungsgruppen zwar ähnlich (Ivacaftor vs. Placebo = 0,159 vs. 0,197), lagen numerisch jedoch zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor (Rate Ratio: 0,807; 95% KI: [0,386; 1,688]). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,5687).

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen pulmonaler Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führten oder mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten, wurden für diese keine Ereignisraten berechnet. Auch die p-Werte aus dem *McNemar*-Test zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.7 Mortalität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen – RCT

In der vorliegenden Nutzenbewertung kommt der Veränderung der Lungenfunktion eine doppelte Rolle zu. Dieser Parameter wird sowohl zur Untersuchung der Morbidität auch als Surrogat für Mortalität verwendet (siehe Abschnitt 4.5.4).

Die Ergebnisse für diesen Parameter wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 bereits zur Auswertung einer Verbesserung der Morbidität unter Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* dargestellt.

4.3.1.3.8 Mortalität: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen – RCT

In der vorliegenden Nutzenbewertung kommt der Veränderung des Körpergewichts in Form des BMI eine doppelte Rolle zu. Dieser Parameter wird sowohl zur Untersuchung der Morbidität auch als Surrogat für Mortalität verwendet (siehe Abschnitt 4.5.4).

Die Ergebnisse für diesen Parameter wurden in Abschnitt 4.3.1.3.3 bereits zur Auswertung einer Verbesserung der Morbidität unter Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* dargestellt.

4.3.1.3.9 Supportiv: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ±2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zu den Visiten an Tag 1 (Behandlungsphase 1), in Woche 12 (Behandlungsphase 2) und Woche 20 (offene Studienphase), an denen die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte. Zu den Visiten an Tag 1 und in Woche 12 konnte die Bestimmung der Chloridkonzentration am Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation der jeweiligen Studienphasen erfolgen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Schweißproben zur Bestimmung der Chloridkonzentration wurden verblindet entnommen und in einem unabhängigen Zentrallabor analysiert.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben: Die primäre Analyse dieses Endpunkts basierte auf einem MMRM. Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zur jeweiligen Baseline als abhängige Variable und die Behandlungssequenz, die Behandlung, die Behandlungsphase sowie die jeweilige Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein. Eine Adjustierung erfolgte anhand der kontinuierlichen Werte des Alters, des FEV_1% und der Chloridkonzentration im Schweiß zum jeweiligen Baseline-Wert mithilfe einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix.

Der aus diesem Modell ermittelte Haupteffekt der Behandlung wurde als mittlerer Behandlungseffekt (Wirksamkeit von Ivacaftor) über sämtliche Visiten nach Studienbeginn innerhalb der Behandlungsphase interpretiert.

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor

nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ zusammenfassend als niedrig betrachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stichprobenstatistik		**Absolute Veränderung[a]**	**Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)**	
Behandlungsarm	**N**	**MW (mmol/l)**	**LS-MW (mmol/l)**	**Differenz (mmol/l) [95% KI]**	**p-Wert[b]**
Baseline (FAS)					
Placebo	37	94,2297	-	-	-
Ivacaftor	38	93,3684	-		
Gesamt nach 8 Wochen (FAS)					
Placebo	37	91,3551	-3,1134	-49,1667 [-56,9527; -41,3807]	<0,0001
Ivacaftor	37	40,6165	-52,2801		
Baseline (PPS)					
Placebo	26	97,6154	-	-	-
Ivacaftor	26	94,0192	-		
Gesamt nach 8 Wochen (PPS)					
Placebo	26	93,5844	-4,2587	-51,1810 [-59,4682; -42,8938]	<0,0001
Ivacaftor	26	38,8514	-55,4396		

FAS: *Full Analysis Set*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert; PPS: *Per Protocol Set*

a: Schätzer gemäß MMRM mit der absoluten Veränderung relativ zur jeweiligen Baseline als abhängige Variable und Behandlungssequenz, Behandlung, Behandlungsphase sowie die jeweilige Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein, die Adjustierung erfolgte mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix anhand der kontinuierlichen Ausgangswerte für Alter, FEV_1% und Chloridkonzentration im Schweiß zur jeweiligen Baseline.

b: p-Wert für den Gesamteffekt innerhalb von 8 Wochen der Behandlung

Die mittlere absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen relativ zum jeweiligen Baseline-Wert anhand des MMRM ist in Tabelle 4-44 dargestellt. Die Abnahme der Chloridkonzentration im Schweiß war unter Ivacaftor im FAS größer als unter Placebo (-52,2801 mmol/l vs. -3,1134 mmol/l). Der geschätzte Behandlungseffekt zwischen Ivacaftor vs. Placebo betrug -49,1667 mmol/l (95% KI: [-56,9527; -41,3807]) und war statistisch signifikant (p<0,0001). Die Sensitivitätsanalyse anhand des PPS zeigte einen mit der Analyse aus dem FAS konsistenten Behandlungseffekt von -51,1810 mmol/l (95%KI: [-59,4682; -42,8938]; p<0,0001) zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	Stichprobenstatistik		**Absolute Veränderung[a]**	**Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)**	
Behandlungsarm	**N**	**MW (mmol/l)**	**LS-MW (mmol/l)**	**Differenz (mmol/l) [95% KI]**	**p-Wert[b]**
Baseline					
Placebo	37	94,2297	-	-	-
Ivacaftor	38	93,3684	-		
Nach 2 Wochen					
Placebo	35	92,1714	-2,4864	-45,7161 [-53,9486; -37,4836]	<0,0001
Ivacaftor	33	44,5000	-48,2025		
Nach 4 Wochen					
Placebo	36	93,6111	-0,8764	-52,0888 [-60,2920; -43,8856]	<0,0001
Ivacaftor	34	40,1912	-52,9652		
Nach 8 Wochen					
Placebo	36	88,3056	-5,9533	-49,6331 [-57,7951; -41,4711]	<0,0001
Ivacaftor	36	37,4583	-55,5863		

FAS: *Full Analysis Set*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

a: Schätzer gemäß MMRM mit der absoluten Veränderung relativ zum jeweiligen Baselinewert als abhängige Variable und Behandlungssequenz, Behandlung, Behandlungsphase, der jeweiligen Visite innerhalb der Studienphase und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte. Der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient ging als zufälliger Effekt ein, die Adjustierung erfolgte mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix anhand der kontinuierlichen Ausgangswerte für Alter und FEV_1% zur jeweiligen Baseline.

b: p-Wert für die einzelnen Visiten aus dem linearen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen in der jeweiligen Visite.

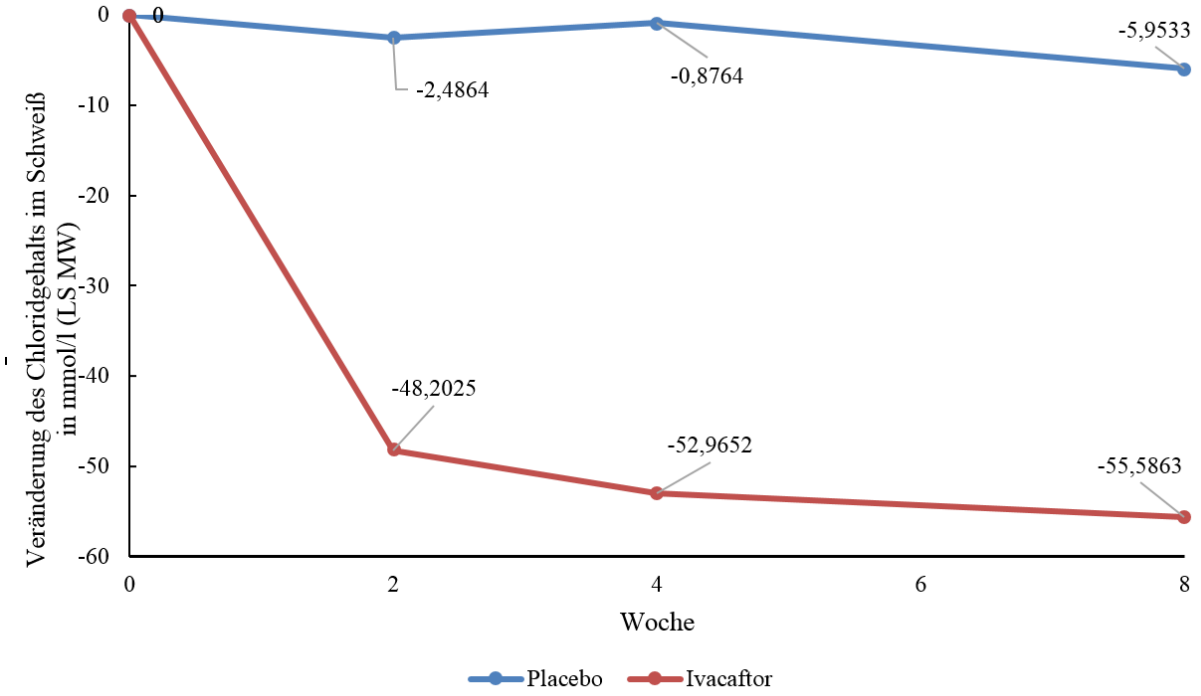


Abbildung 13: „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite (FAS)

LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

Die Konsistenz des Behandlungseffekts bezüglich der absoluten Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über die Studienvisiten hinweg ist in Tabelle 4-45 sowie Abbildung 13 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich bereits ab Woche 2 (-45,7161 mmol/l, 95% KI: [-53,9486; -37,4836], p<0,0001) und wurden über 8 Wochen aufrechterhalten (-49,6331 mmol/l, 95% KI: [-57,7951; -41,4711], p<0,0001).

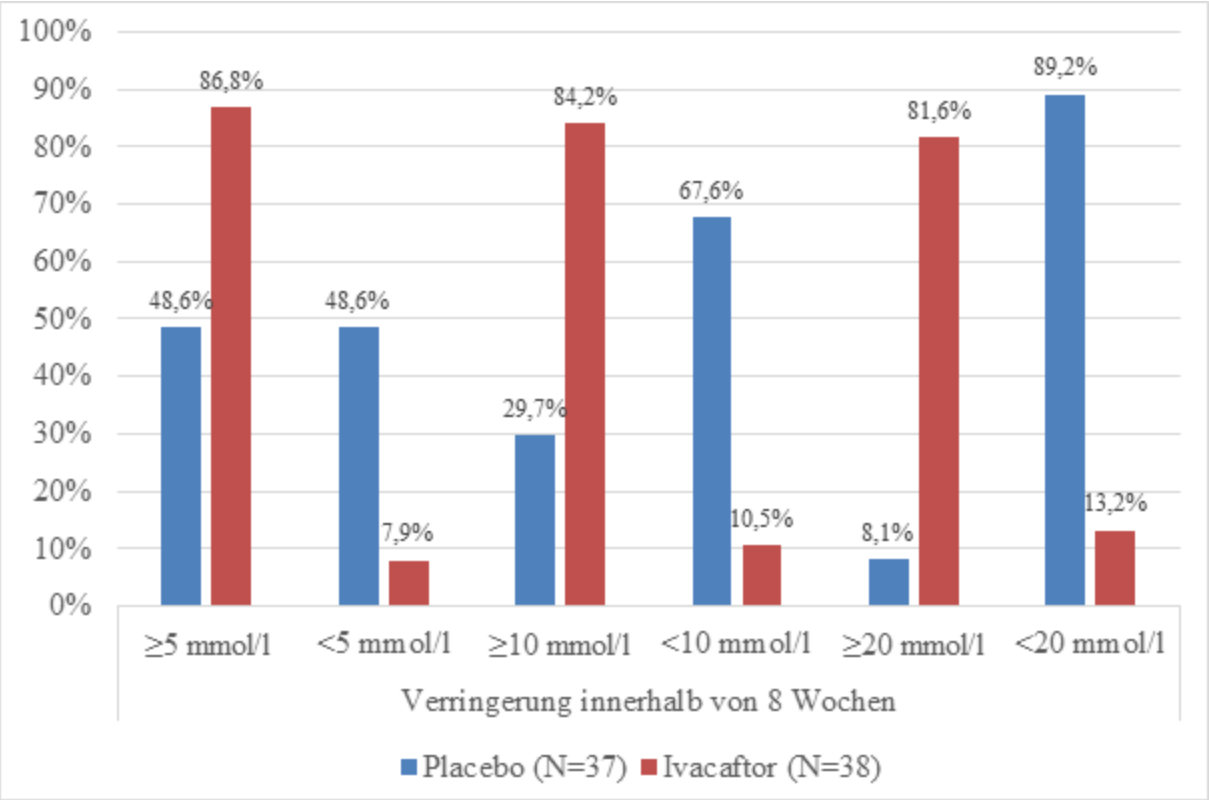


Abbildung 14: Responderanalyse der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen

Anhand einer Responderanalyse wurden zusätzliche, supportive Daten für diesen Endpunkt erhoben: Die „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ wurde in Kategorien eingeteilt (Abnahme um ≥5 mmol/l vs. <5 mmol/l, ≥10 mmol/l vs. <10 mmol/l sowie ≥20 mmol/l vs. <20 mmol/l), um den Patientenanteil zu identifizieren, der eine Response aufzeigte. Unter der Behandlung mit Ivacaftor zeigten die meisten Patienten mit einer Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß von ≥5 mmol/l nach 8 Wochen auch eine Verringerung von ≥20 mmol/l (siehe Abbildung 14). Nur drei der mit Placebo behandelten Patienten zeigten eine Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß von ≥20 mmol/l nach 8 Wochen, im Vergleich zu 31 Patienten unter Ivacaftor (8,1% vs. 81,6%).

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen..

4.3.1.3.10 Sicherheit und Verträglichkeit: Inzidenz unerwünschter Ereignisse innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8“

Studie	Operationalisierung
VX12-770-111	Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jeglicher im Studienverlauf aufgetretener unerwünschter medizinischer Vorfall. Dies betraf jegliches neu aufgetretene Ereignis sowie ein Ereignis, das sich nach Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung bezüglich Schweregrad oder Häufigkeit verschlechterte. Es sollten sämtliche im Studienverlauf erhobenen Messungen, inklusive Labortests, körperliche Untersuchungen, Vitalparameter und EKG-Werte dokumentiert werden und solche, die als klinisch signifikante Verschlechterung seit Studienbeginn betrachtet wurden, sollten als unerwünschtes Ereignis festgehalten werden. Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als unerwünschtes Ereignis betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet. Der Schweregrad, der Bezug zur Studienmedikation, die eingeleiteten Maßnahmen und der Ausgang eines UE wurden vom Prüfarzt gemäß den im Studienprotokoll angegebenen Instruktionen dokumentiert. Der Prüfarzt bewertete den Schweregrad sämtlicher SUE und UE, beurteilte einen etwaigen Bezug zur Studienmedikation und leitete die notwendigen Maßnahmen zur Behandlung des UE ein. Der Prüfarzt stellte sicher, dass der Patient eine adäquate medizinische Behandlung gegen jegliches UE erhielt, auch bei klinisch signifikanten, mit der Studienmedikation assoziierten Laborbefunden. Der Prüfarzt musste den Ausgang eines UE in den jeweiligen Abschnitt des eCRF eintragen. Im Rahmen der Analyse wurden unerwünschte Ereignisse in folgende Kategorien klassifiziert: ▪ **Vor der Behandlungsphase aufgetreten:** Zwischen der Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung und bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (exklusive) aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE ▪ **Während der Behandlungsphase aufgetreten *(Treatment-Emergent Adverse Event,* TEAE):** Zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (inklusive) bis zum Abschluss der Verlaufskontrollvisite aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE ▪ **Nach der Behandlungsphase aufgetreten:** Nach Abschluss der Verlaufskontrollvisite aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE TEAEs wurden der Behandlungsphase zugeschrieben, während derer sie auftraten. Während der Washout-Phase aufgetretene TEAEs wurden der Behandlungsphase 1 zugeschrieben. Sämtliche im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers aufgeführten UE sind als TEAEs zu verstehen. Es wurden lediglich tabellarische Zusammenfassungen von TEAEs angefertigt. Diese enthielten folgende Ereignisse: ▪ Sämtliche TEAEs ▪ Mit der Studienmedikation (möglicherweise) assoziierte TEAEs ▪ Zum Behandlungsabbruch führende TEAEs ▪ Schwerwiegende TEAEs ▪ Nicht-schwerwiegende TEAEs ▪ TEAEs nach Schweregrad ▪ TEAEs nach Assoziation Diese Zusammenfassungen wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert und als Häufigkeiten und Patientenanteile (d. h. Anteil an Patienten mit einem Ereignis) aufgelistet. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in

der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX12-770-111	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle bis Woche 8 mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8“ ist wahrscheinlich. Es wurde die *Odds Ratio* nach der Mantel-Haenszel-Methode, das relative Risiko nach dem Verfahren von Agresti und Min sowie die absoluten Risikoreduktion berechnet [56, 57].

Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 8 unter den Behandlungsarmen ein Crossover zwischen Ivacaftor und Placebo stattfand und es durch diesen Vorgang zu Übernahmeeffekten kommen könnte, wurde den Behandlungsphasen eine Washout-Phase von mindestens 4 Wochen Dauer zwischengeschaltet. Die Halbwertszeit von Ivacaftor beträgt 12 Stunden, und die Publikationen von Accurso et al. sowie Altes et al. zeigten anhand der Lungenfunktion (FEV_1%) und der Konzentration von Chlorid im Schweiß, dass die Wirkung von Ivacaftor nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 7 bis 28 Tagen verloren ging und die Werte auf das Ausgangsniveau zurückgingen [53, 54]. Daher wird die Zeitspanne der Washout-Phase als ausreichend betrachtet, um die Studienmedikation abzubauen und deren Wirksamkeit zu beenden.

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunkts „Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Inzidenz unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-48: Zusammenfassung des Auftretens unerwünschter Ereignisse bis Woche 8 (*Safety Set*)

Kategorie	**Placebo N= 37 n (%)[a]**	**Ivacaftor N=38 n (%)[a]**	**RR [95% KI][c] OR [95% KI][c] ARR [95% KI][c]**
Jegliches UE	**31 (83,8)**	**28 (73,7)**	**0,9 [0,7; 1,1] 0,4 [0,1; 1,7] 11,1% [-6,1%; 28,3%]**
Mit der Studienmedikation assoziierte UE	4 (10,8)	8 (21,1)	2,0 [0,8; 5,3] 3,0 [0,6; 14,9] -11,1% [-26,5%; 4,3%]
Zum Tod führende UE	0	0	N/A
Jegliches SUE	7 (18,9)	4 (10,5)	0,6 [0,2;1,8] 0,6 [0,2; 1,9] 7,9% [-10,0%; 25,8%]
Mit der Studienmedikation assoziierte SUE	1 (2,7)	1 (2,6)	1,0 [0,2; 5,5] 1,0 [0,1; 9,6] 0,0% [-8,9%; 8,9%]
Zum Aussetzen der Behandlung führende UE[c]	1 (2,7)	0	0,5 [0,1; 3,5] 0,3 [0,0; 8,2] 2,6% [-4,7%; 9,9%]
Mit der Studienmedikation assoziierte und zum Aussetzen der Behandlung führende UE	0	0	N/A
Zum Behandlungsabbruch führende UE	0	0	N/A

ARR: Absolute Risikoreduktion; N/A: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Während der Behandlungsphase aufgetretene UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Anzahl (Anteil) Patienten mit mindestens einem der entsprechenden Ereignisse

b: RR und OR <1 bzw. ARR >0 bezeichnen jeweils einen Effekt zugunsten von Ivacaftor

c: Die Patientenzahlen mit einem zum Aussetzen der Behandlung führenden UE sind exklusive 3 Patienten zu verstehen, bei denen das Aussetzen der Studienmedikation mit einem unerwünschten Ereignis zusammenfiel. Der Prüfarzt berichtete diese Unterbrechungen als „fehlende Dosen“ und nicht als Aussetzen der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse. Daher wurden diese Unterbrechungen weder in der Datenbank mit unerwünschten Ereignissen erfasst noch in der vorliegenden Tabelle aufgeführt.

Anmerkungen:

Assoziierte UE/SUE beziehen sich auf mit der Studienmedikation assoziierte oder möglicherweise assoziierte Ereignisse.

Es wurden lediglich TEAEs eingeschlossen.

Tabelle 4-48 zeigt eine Zusammenfassung des Auftretens unerwünschter Ereignisse. Der Patientenanteil mit unerwünschten Ereignissen war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% s. 83,8%). Dies entsprach einem relativen Risiko (RR) von 0,4, einem Odds Ratio (OR) von 0,7 und einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 11,1% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo.

Das Auftreten von Ereignissen, welche der Prüfarzt als mit der Studienmedikation (möglicherweise) assoziiert ansah, war unter der Behandlung mit Ivacaftor jedoch häufiger als unter Placebo (21,1% vs. 8,1%). Dies entsprach einem RR von 2,0, einem OR von 3,0 und einer ARR von -11,1% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo.

Auch der Patientenanteil mit SUE war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (10,5% vs. 18,9%). Die Inzidenz von SUE, welche der Prüfarzt als mit der Studienmedikation (möglicherweise) assoziiert ansah, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (2,6% vs. 2,7%). Im Studienverlauf traten keine Todesfälle ein. Dies entsprach einem RR von 0,6, einem OR von 0,6 und einer ARR von 7,9% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo.

Bei keinem Patient unter der Behandlung mit Ivacaftor traten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Aussetzen der Behandlung geführt hätten, unter der Behandlung mit Placebo trat jedoch ein Ereignis (2,7%) mit erhöhten Leberenzymen auf, das zum Aussetzen der Behandlung führte. In keinem der Behandlungsarme traten Ereignisse auf, die zum vollständigen Abbruch der Behandlung führten.

Tabelle 4-49: Inzidenz der bei mindestens 3% der Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 8 (*Safety Set*)

Systemorganklasse Preferred Term	**Placebo** **N= 37** **n (%)**	**Ivacaftor** **N=38** **n (%)**	**RR [95% KI][a]** **OR [95% KI][a]** **ARR [95% KI][a]**
Patienten mit jeglichem unerwünschten Ereignis	**31 (83,8)**	**28 (73,7)**	**0,9 [0,7; 1,1]** **0,4 [0,1; 1,7]** **11,1% [-6,1%; 28,3%]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**17 (45,9)**	**15 (39,5)**	**0,9 [0,5; 1,5]** **0,8 [0,3; 2,1]** **5,6% [-16,2%; 27,3%]**
Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF	11 (29,7)	9 (23,7)	0,7 [0,3; 1,6] 0,7 [0,2; 1,9] 8,3% [-12,8%; 29,4%]
Rhinitis	2 (5,4)	3 (7,9)	1,0 [0,2; 4,3] 1,0 [0,2; 5,8] 0,0% [-11,5%; 11,5%]
Influenza	2 (5,4)	2 (5,3)	1,0 [0,2; 4,3] 1,0 [0,2; 5,8] 0,0% [-11,5%; 11,5%]

Sinusitis	2 (5,4)	1 (2,6)	1,0 [0,2; 5,5] 1,0 [0,1; 9,6] 0,0% [-8,9%; 8,9%]
Infektion der oberen Atemwege	2 (5,4)	1 (2,6)	0,7 [0,1; 3,3] 0,6 [0,1; 4,5] 2,6% [-7,7%; 12,9%]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**16 (43,2)**	**12 (31,6)**	**0,7 [0,4; 1,2]** **0,4 [0,1; 1,4]** **13,9% [-5,7%; 33,5%]**
Husten	7 (18,9)	6 (15,8)	0,7 [0,3; 2,0] 0,7 [0,2; 2,4] 5,6% [-11,7%; 22,8%]
Vermehrtes Sputum	3 (8,1)	3 (7,9)	1,0 [0,3; 3,7] 1,0 [0,1; 7,1] 0,0% [-10,9%; 10,9%]
Hämoptyse	2 (5,4)	1 (2,6)	0,7 [0,1; 3,3] 0,6 [0,1; 4,5] 2,6% [-7,7%; 12,9%]
Oropharyngeale Schmerzen	3 (8,1)	1 (2,6)	0,5 [0,2; 1,7] 0,2 [0,0; 4,2] 5,3% [-3,7%; 14,2%]
Rasselgeräusche	3 (8,1)	1 (2,6)	0,5 [0,2; 1,7] 0,2 [0,0; 4,2] 5,3% [-3,7%; 14,2%]
Rhinorrhöe	2 (5,4)	1 (2,6)	0,7 [0,2; 2,1] 0,3 [0,0; 8,2] 2,6% [-4,7%; 9,9%]
Produktiver Husten	2 (5,4)	0	0,3 [0,0; 2,4] 0,2 [0,0; 4,2] 5,3% [-3,7%; 14,2%]
Stauung der Atemwege	2 (5,4)	0	0,3 [0,0; 2,4] 0,2 [0,0; 4,2] 5,3% [-3,7%; 14,2%]
Stauung der Nasennebenhöhlen	2 (5,4)	0	0,3 [0,0; 2,4] 0,2 [0,0; 4,2] 5,3% [-3,7%; 14,2%]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2 (5,4)**	**9 (23,7)**	**2,7 [0,8; 9,4]** **3,0 [0,7; 12,6]** **-13,2% [-29,5%; 3,2%]**
Fieber	1 (2,7)	3 (7,9)	1,5 [0,3; 7,4] 1,7 [0,2; 12,6] -2,6% [-12,9%; 7,7%]
Müdigkeit	0	2 (5,3)	3,0 [0,4; 21,3] 5,0 [0,2;104,2] -5,3% [-14,2%; 3,7%]

Gastrointestinale Erkrankungen	**13 (35,1)**	**6 (15,8)**	**0,4 [0,2; 0,8] 0,1 [0,0; 1,0] 21,1% [5,6%; 36,5%]**
Konstipation	1 (2,7)	2 (5,3)	1,5 [0,3; 7,4] 1,7 [0,2; 12,6] -2,6% [-12,9%; 7,7%]
Abdominelle Schmerzen	4 (10,8)	1 (2,6)	0,4 [0,1; 1,4] 0,1 [0,0; 2,8] 7,9% [-2,4%; 18,2%]
Übelkeit	4 (10,8)	1 (2,6)	0,4 [0,1; 1,4] 0,1 [0,0; 2,8] 7,9% [-2,4%; 18,2%]
Flatulenz	2 (5,4)	0	0,3 [0,0; 2,4] 0,2 [0,0; 4,2] 5,3% [-3,7%; 14,2%]
Gastroösophageale Refluxkrankheit	2 (5,4)	0	0,3 [0,0; 2,4] 0,2 [0,0; 4,2] 5,3% [-3,7%; 14,2%]
Erkrankungen des Nervensystems	**6 (16,2)**	**5 (13,2)**	**0,8 [0,3; 2,1] 0,8 [0,2; 3,4] 2,8% [-11,6%; 17,2%]**
Kopfschmerzen	5 (13,5)	3 (7,9)	0,6 [0,2; 1,7] 0,3 [0,0; 3,2] 5,6% [-5,3%; 16,4%]
Untersuchungen	**3 (8,1)**	**4 (10,5)**	**1,3 [0,5; 3,6] 2,0 [0,2; 22,1] -2,8% [-12,2%; 6,7%]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**1 (2,7)**	**4 (10,5)**	**2,5 [0,7; 8,6] 7,0 [0,4;135,5] -7,9% [-18,2%; 2,4%]**
Arthralgie	0	2 (5,3)	3,0 [0,4; 21,3] 5,0 [0,2;104,2] -5,3% [-14,2%; 3,7%]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**6 (16,2)**	**4 (10,5)**	**0,7 [0,2; 2,1] 0,7 [0,2; 2,3] 5,3% [-11,8%; 22,4%]**
Hautausschlag	2 (5,4)	1 (2,6)	0,7 [0,1; 3,3] 0,6 [0,1; 4,5] 2,6% [-7,7%; 12,9%]

ARR: Absolute Risikoreduktion; CF: zystische Fibrose; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse

a: RR und OR <1 bzw. ARR >0 bezeichnen jeweils einen Effekt zugunsten von Ivacaftor

Die SOCs und die PTs innerhalb der SOCs wurden nach ihrer Häufigkeit im Ivacaftor-Arm sortiert. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder eines PT wurde innerhalb dieser Kategorien jeweils nur einmal gezählt. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, kodiert.

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von mindestens 3% der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme sind in Tabelle 4-49 nach SOC und PT aufgeführt. . Die SOC mit der höchsten Inzidenz unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsarmen waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (39,5% unter Ivacaftor vs. 45,9% unter Placebo). Dies entsprach einem RR von 0,9, einem OR von 0,8 und einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 5,6% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo.

Andere SOCs mit einer Inzidenz von mindestens 10% unter Ivacaftor und einer höheren Inzidenz als unter Placebo waren die folgenden:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (23,7% vs. 5,4%) mit einem RR von 2,7, einem OR von 3,0 und einer ARR von -13,2% zugunsten von Placebo.
- Untersuchungen (10,5% vs. 8,1%) mit einem RR von 1,3, einem OR von 2,0 und einer ARR von -2,8% zugunsten von Placebo.
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (10,5% vs. 2,7%) mit einem RR von 2,5, einem OR von 7,0 und einer ARR von -7,9% zugunsten von Placebo.

Unerwünschte Ereignisse traten in den folgenden SOCs ebenfalls mit einer Inzidenz von mindestens 10% unter Ivacaftor auf, jedoch ähnlich häufig oder seltener als unter Placebo:

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (31,6% vs. 43,2%) mit einem RR von 0,7, einem OR von 0,4 und einer ARR von 13,9% zugunsten von Ivacaftor.
- Gastrointestinale Erkrankungen (15,8% vs. 35,1%) mit einem RR von 0,4, einem OR von 0,1 und einer ARR von 21,1% zugunsten von Ivacaftor.
- Erkrankungen des Nervensystems (13,2% vs. 16,2%) mit einem RR von 0,8, einem OR von 0,8 und einer ARR von 2,8% zugunsten von Ivacaftor.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (10,5% vs. 16,2%) mit einem RR von 0,7, einem OR von 0,6 und einer ARR von 2,6% zugunsten von Ivacaftor.

Nach PT waren die UE mit der höchsten Inzidenz in beiden Behandlungsarmen infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten. Die Inzidenz beider Ereignisse war unter Ivacaftor geringer als unter Placebo:

- Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (23,7% vs. 29,7%) mit einem RR von 0,7, einem OR von 0,7 und einer ARR von 8,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Husten (15,8% vs. 18,9%) mit einem RR von 0,7, einem OR von 0,7 und einer ARR von 5,6% zugunsten von Ivacaftor.

Andere, bei mindestens 10% der Patienten auftretende UE waren Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen und Übelkeit. Die Inzidenz dieser Ereignisse betrug >10% unter Placebo und <10% unter Ivacaftor.

Unerwünschte Ereignisse mit einer um ≥5% höheren Inzidenz unter Ivacaftor als unter Placebo waren die folgenden:

- Müdigkeit (5,3% [2 Patienten] vs. 0 Patienten) mit einem RR von 3,0, einem OR von 5,0 und einer ARR von -5,3% zugunsten von Placebo.
- Arthralgie (5,3% [2 Patienten] vs. 0 Patienten) mit einem RR von 3,0, einem OR von 5,0 und einer ARR von -5,3% zugunsten von Placebo.
- Fieber (7,9% [3 Patienten] vs. 2,7% [1 Patient]) mit einem RR von 1,5, einem OR von 1,7 und einer ARR von -2,6% zugunsten von Placebo.

Unerwünschte Ereignisse mit einer um ≥5% höheren Inzidenz unter Placebo als unter Ivacaftor waren die folgenden:

- Oropharyngeale Schmerzen (2,6% vs. 8,1%) mit einem RR von 0,5, einem OR von 0,2 und einer ARR von 5,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Abdominelle Schmerzen (2,6% vs. 10,8%) mit einem RR von 0,4, einem OR von 0,1 und einer ARR von 7,9% zugunsten von Ivacaftor.
- Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (23,7% vs. 29,7%) mit einem RR von 0,7, einem OR von 0,7 und einer ARR von 8,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Kopfschmerzen (7,9% vs. 13,5%) mit einem RR von 0,6, einem OR von 0,3 und einer ARR von 5,6% zugunsten von Ivacaftor.
- Rasselgeräusche (2,6% v. 8,1%) mit einem RR von 0,5, einem OR von 0,2 und einer ARR von 5,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Übelkeit (2,6% vs. 10,8%) mit einem RR von 0,4, einem OR von 0,1 und einer ARR von 7,9% zugunsten von Ivacaftor.
- Produktiver Husten (0 Patienten vs. 5,4%) mit einem RR von 0,3, einem OR von 0,2 und einer ARR von 5,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Stauung der Atemwege (0 Patienten vs. 5,4%) mit einem RR von 0,3, einem OR von 0,2 und einer ARR von 5,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Stauung der Nasennebenhöhlen (0 Patienten vs. 5,4%) mit einem mit einem RR von 0,3, einem OR von 0,2 und einer ARR von 5,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Flatulenz (0 Patienten vs. 5,4%) mit einem RR von 0,3, einem OR von 0,2 und einer ARR von 5,3% zugunsten von Ivacaftor.
- Gastroösophageale Refluxkrankheit (0 Patienten vs. 5,4%) mit einem RR von 0,3, einem OR von 0,2 und einer ARR von 5,3% zugunsten von Ivacaftor.

Insgesamt war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% vs. 83,8%). Die häufigsten UE in beiden Behandlungsarmen waren infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten. Dabei handelte es sich um erwartungsgemäße Ereignisse für Patienten mit CF, die jedoch unter der Behandlung mit Ivacaftor seltener auftraten als unter Placebo (infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF: 23,7% vs. 29,7%; Husten: 15,8% vs. 18,9%). Die Inzidenz der meisten anderen UE war zwischen den Behandlungen vergleichbar oder unter Ivacaftor geringer als unter Placebo.

Die meisten unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsarmen waren von leichtem oder moderatem Schweregrad und wurden als nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation (möglicherweise) assoziiert beurteilt. Im Vergleich zu Placebo war Ivacaftor mit einer geringeren Inzidenz moderater und schwerer Ereignisse assoziiert. Es wurden in keinem Behandlungsarm lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Inzidenz von mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen war unter der Behandlung mit Ivacaftor höher als unter Placebo. Kein einzelnes, spezifisches Ereignis war für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen verantwortlich.

Unter den Ereignissen, die als mit der Studienmedikation (Ivacaftor) assoziiert oder möglicherweise assoziiert betrachtet wurden, trat lediglich vermehrtes Sputum bei mehr als einem Patienten auf (bei 2 Patienten; 5,3%).

Inzidenz von Todesfällen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zur Unterbrechung oder dem Abbruch der Behandlung führenden unerwünschten Ereignissen

Todesfälle

Im Studienverlauf kam es zu keinen Todesfällen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-50: Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 8 (*Safety Set*)

Systemorganklasse Preferred Term	**Placebo** **N= 37** **n (%)**	**Ivacaftor** **N=38** **n (%)**	**RR [95% KI][a]** **OR [95% KI][a]** **ARR [95% KI][a]**
Patienten mit jeglichem SUE	**7 (18,9)**	**4 (10,5)**	**0,6 [0,2; 1,8]** **0,6 [0,2; 1,9]** **7,9% [-10,0%; 25,8%]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (16,2)**	**2 (5,3)**	**0,4 [0,1; 1,5]** **0,4 [0,1; 1,7]** **10,5% [-4,9%; 26,0%]**
Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF	6 (16,2)	2 (5,3)	0,4 [0,1; 1,5] 0,4 [0,1; 1,7] 10,5% [-4,9%; 26,0%]
Gastrointestinale Erkrankungen	**1 (2,7)**	**1 (2,6)**	**1,0 [0,2; 5,5]** **1,0 [0,1; 9,6]** **0,0% [-8,9%; 8,9%]**
Distales ileales Obstruktionssyndrom	0	1 (2,6)	2,0 [0,3; 14,2] 3,0 [0,1; 73,6] -2,6% [-9,9%; 4,7%]
Mucocele des Appendix	1 (2,7)	0	0,5 [0,1; 3,5] 0,3 [0,0; 8,2] 2,6% [-4,7%; 9,9%]
Darminvagination	1 (2,7)	0	0,5 [0,1; 3,5] 0,3 [0,0; 8,2] 2,6% [-4,7%; 9,9%]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**0**	**1 (2,6)**	**2,0 [0,3; 14,2]** **3,0 [0,1; 73,6]** **-2,6% [-9,9%; 4,7%]**
Bandscheibenprotrusion	0	1 (2,6)	**2,0 [0,3; 14,2]** **3,0 [0,1; 73,6]** **-2,6% [-9,9%; 4,7%]**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**2 (5,4)**	**0**	**0,3 [0,0; 2,4]** **0,2 [0,0; 4,2]**

			5,3% [-3,7%; 14,2%]
Paranasale Zyste	1 (2,7)	0	0,5 [0,1; 3,5] 0,3 [0,0; 8,2] 2,6% [-4,7%; 9,9%]
Pneumothorax	1 (2,7)	0	0,5 [0,1; 3,5] 0,3 [0,0; 8,2] 2,6% [-4,7%; 9,9%]

ARR: Absolute Risikoreduktion; CF: zystische Fibrose; OR*: Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse

a: RR und OR <1 bzw. ARR >0 bezeichnen jeweils einen Effekt zugunsten von Ivacaftor

Die SOCs und die PTs innerhalb der SOCs wurden nach ihrer Häufigkeit im Ivacaftor-Arm sortiert. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder eines PT wurde innerhalb dieser Kategorien jeweils nur einmal gezählt. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, kodiert.

Tabelle 4-50 fasst die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT zusammen.

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (10,5% vs. 18,9%). Dies entsprach einem RR von 0,6, einem OR von 0,6 und einer ARR von 7,9% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. In beiden Behandlungsarmen trat jeweils bei einem Patient ein SUE auf, das als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend beurteilt wurde (eine paranasale Zyste unter Placebo und distales ileales Obstruktionssyndrom unter Ivacaftor).

Nach PT war das häufigste SUE in beiden Behandlungsarmen infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF mit 5,3% (2 Patienten) unter Ivacaftor und 16,2% (6 Patienten) unter Placebo. Dies entsprach einem RR von 0,4, einem OR von 0,4 und einer ARR von 10,5% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Ein Fall mit Obstruktionssyndrom des distalen Ileums und ein Fall mit Bandscheibenprotrusion wurden jeweils bei einem Patienten unter Ivacaftor berichtet. Dies entsprach einem RR von 2,0, einem OR von 3,0 und einer ARR von -2,6% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo Eine Mukozele des Appendix, eine Darminvagination, eine paranasale Zyste und ein Pneumothorax traten bei jeweils einem Patienten unter Placebo auf. Diese entsprachen jeweils einem RR von 0,5, einem OR von 0,3 und einer ARR von 2,6% unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo

Zur Unterbrechung der Behandlung führende unerwünschte Ereignisse

Bei einem Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis mit einer Erhöhung der Leberenzymwerte auf, das zur Unterbrechung der Behandlung mit Placebo führte. Dieser Befund klärte sich, und der Patient nahm die Behandlung nach der Unterbrechung für den Rest des Studienverlaufs wieder auf.

Im Rahmen der Behandlung mit Placebo traten bei drei weiteren Patienten Unterbrechungen bei der Einnahme der Studienmedikation ein, die zeitlich mit dem Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zusammenfielen. Der Prüfarzt dokumentierte diese Unterbrechungen jedoch als „fehlende Dosen“ und nicht als Unterbrechungen der Einnahme

der Studienmedikation. Daher wurden diese Ereignisse nicht als unerwünschte Ereignisse die zur Unterbrechung führten verzeichnet.

Zum Abbruch der Behandlung führende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum permanenten Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führten.

Fazit

Die Analyse der Sicherheitsparameter führt zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Der Patientenanteil mit unerwünschten Ereignissen war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% vs. 83,8%; RR: 0,9; OR: 0,4; ARR: 11,1%).
- Die häufigsten UE unter der Behandlung mit Ivacaftor waren infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten. Beide Ereignisse traten unter Ivacaftor seltener auf als unter Placebo.
- Die Inzidenz von SUE war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (10,5% vs. 18,9%; RR: 0,6; OR: 0,6; ARR: 7,9%). Unter jeder Behandlung trat ein SUE auf, das der Prüfarzt als mit der Behandlung mit der Studienmedikation assoziiert betrachtete.
- Im Studienverlauf traten keine Todesfälle ein.
- Die Inzidenz von (möglicherweise) mit der Studienmedikation assoziierten UE war unter der Behandlung mit Ivacaftor höher als unter Placebo (21,1% vs. 10,8%; RR: 2,0; OR: 3,0; ARR: -11,1%).
- Unter Ivacaftor traten keine Unterbrechungen oder Abbrüche der Behandlung aufgrund von UE ein. Bei einem Patient trat ein unerwünschtes Ereignis mit einer Erhöhung der Konzentration von Leberenzymen auf, das zur Unterbrechung der Behandlung mit Placebo führte.
- Bei zwei Patienten (5,3%) unter der Behandlung mit Ivacaftor lag mindestens ein maximaler Alaninaminotransferase (ALT)-Wert mit dem >3- bis ≤5-fachen der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) vor [52]. Die ALT-Werte beider Patienten normalisierten sich, ohne die Studienmedikation absetzen oder abbrechen zu müssen. Unter der Behandlung zeigte ein Patient (2,7%) einen ALT-Wert mit dem >2- bis ≤3-fachen der ULN, ein Patient (2,7%) einen ALT-Wert mit dem >3 bis ≤5-fachen der ULN und ein Patient (2,7%) ALT- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte mit dem >8-fachen der ULN.
- Gemäß der Erwartungen für Patienten mit CF war das häufigste UE und SUE in beiden Behandlungsarmen eine infektiöse pulmonale Exazerbation der CF. Dieses Ereignis trat unter Ivacaftor seltener auf als unter Placebo (Als UE: 23,7% vs. 29,7%; RR: 0,7; OR: 0,7; ARR: 8,3%. Als SUE: 5,3% vs. 16,2; RR: 0,4; OR: 0,4; ARR: 10,5%).

- Anomale Laborparameter traten unter beiden Behandlungen ähnlich oft auf. Mit anomalen Laborparametern assoziierte UE traten selten auf, und keines davon führte zum Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation.

- Die Ergebnisse der Untersuchungen der Vitalparameter und der Elektrokardiogramme (EKG) waren über die Studiendauer sowie zwischen den Behandlungsarmen konsistent und führten zu keinen Sicherheitsbedenken.

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

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsparameter

Für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt und anhand dieser wurde der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen (Ivacaftor vs. Placebo) vorgenommen.

Es wurden folgende Subgruppen definiert und für den primären Endpunkt analysiert:

- Alter zu Studienbeginn (6 bis 11 Jahre [inklusive] vs. 12 bis 17 Jahre [inklusive] vs. ≥18 Jahre)
- FEV_1% zu Studienbeginn (<70% vs. 70 bis 90% [inklusive] vs. >90%)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Europa)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Infektionsstatus mit *P. aeruginosa* zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Die Subgruppenanalyse der sekundären Endpunkte entsprach derjenigen des primären Endpunktes. Zusätzlich zu den oben genannten Subgruppen wurde folgende Subgruppe verwendet:

- Veränderung des FEV_1% in Woche 8 relativ zum Ausgangswert (<5% vs. ≥5%)

Gemäß einer Anfrage des CHMP nach weiterführenden Informationen, wurden zusätzliche *ad hoc*-Analysen durchgeführt, um Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen nach Art der vorliegenden CFTR-Mutation zu bestimmen. Da die Studie statistisch nicht darauf ausgelegt war, zu einzelnen Genotypen aussagekräftige Ergebnisse zu liefern, und es sich bei diesen

nicht um *a priori* geplante Analysen handelt, werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht diskutiert.

Die Behandlungseffekte für den primären und die sekundären Endpunkte zwischen Ivacaftor und Placebo sind in Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52 dargestellt.

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen des primären und der sekundären Endpunkte nach Alter, FEV1% und geografischer Region (FAS)

Behandlungseffekt: Ivacaftor vs. Placebo [95% KI], p-Wert							
Patientenalter zu Studienbeginn (Jahre)			**FEV_1% zu Studienbeginn**			**Geografische Region**	
6 bis 11	**12 bis 17**	**≥18**	**<70%**	**≥70% bis ≤90%**	**>90%**	**Nordamerika**	**Europa**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R relativ zum Baselinewert [Punktzahl][a, f]							
N = 8:8	N = 9:11	N = 20:19	N = 13:13	N = 11:11	N = 13:14	N = 21:21	N = 16:17
11,2925 [-4,2536; 26,8386], 0,1350	8,0980 [-4,4151; 20,6111], 0,1801	10,5969 [3,5680; 17,6257], **0,0045**	11,1053 [3,0203; 19,1903], **0,0099**	11,5497 [2,4271; 20,6723], **0,0170**	8,3024 [-3,3333; 19,9381], 0,1507	8,4521 [0,3715; 16,5328], **0,0409**	9,7827 [3,6864; 15,8790], **0,0033**
Absolute Veränderung des FEV_1% relativ zu Studienbeginn [%][a]							
N = 8:8	N = 9:11	N = 20:19	N = 13:13	N = 11:11	N = 13:14	N = 21:21	N = 16:17
5,1788 [-4,5696; 14,9272], 0,2531	9,1454 [3,4067; 14,8840], **0,0052**	8,6598 [4,7096; 12,6101], **0,0001**	7,9698 [3,5024; 12,4373], **0,0015**	9,0362 [4,0151; 14,0573], **0,0019**	9,8877 [3,2127; 16,5627], **0,0067**	6,1305 [2,9258; 9,3352], **0,0006**	11,7607 [5,6163; 17,9052], **0,0009**
Absolute Veränderung des BMI relativ zu Studienbeginn [kg/m^2][b, c]							
N = 8:8	N = 9:11	N = 20:19	N=13:13	N = 11:11	N = 13:14	N = 21:21	N = 16:17
0,9153 [0,2568; 1,5738], **0,0075**	0,6339 [0,0124; 1,2554], **0,0457**	0,5783 [0,1603; 0,9963], **0,0071**	0,7533 [0,2611; 1,2456], **0,0032**	0,4250 [-0,1458; 0,9958], 0,1417	0,7694 [0,2173; 1,3216], **0,0069**	0,6391 [0,2044; 1,0739], **0,0043**	0,6950 [0,2222; 1,1677], **0,0044**
Absolute Veränderung des altersabhängigen z-Werts des BMI relativ zu Studienbeginn [Punkte] [b, c, d]							
N = 8:8	N = 9:11	N = 0:0	N = 2:2	N = 6:7	N = 9:10	N = 9:10	N = 8:9
0,3227 [0,0614; 0,5839], **0,0166**	0,2505 [0,0446; 0,4564], **0,0181**	N/A	N/A	0,1778 [-0,1753; 0,5310], 0,3137	0,3553 [0,1855; 0,5250], **0,0001**	0,2807 [0,0334; 0,5281], **0,0269**	0,2918 [0,0690; 0,5145], **0,0114**
Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zu Studienbeginn [mmol/l][a, e]							
N = 8:8	N = 9:11	N=20:18	N=13:13	N = 11:11	N = 13:13	N = 21:20	N = 16:17
N/A	-51,1909 [-66,7448; -35,6371], **<0,0001**	-45,1011 [-55,2262; -34,9760], **<0,0001**	-37,9323 [-55,7777; -20,0869], **0,0006**	-60,2924 [-77,2211; -43,3637], **<0,0001**	-51,3602 [-59,0944; -43,6260], **<0,0001**	-54,7133 [-62,4992; -46,9274], **<0,0001**	-42,7760 [-59,1852; -26,3669], **<0,0001**

FAS: *Full Analysis Set*; BMI: *Body Mass Index*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall

Anmerkung: Die Patientenzahlen (N) sind als Placebo:Ivacaftor zu verstehen. Die Analyse wurde nur durchgeführt, wenn in jedem Behandlungsarm mindestens 5 Patienten vorlagen.

a: Schätzer gemäß Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen mit der absoluten Veränderung seit Baseline als abhängige Variable sowie der Behandlung, der Behandlungssequenz, der Behandlungsphase und der Visite innerhalb der Behandlungsphase (Woche 2, 4 und 8) als fixe Effekte und dem innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelten Patienten als zufälliger Effekt. Es erfolgte eine Adjustierung nach den kontinuierlichen Werten für Alter und FEV_1% zu Studienbeginn sowie der korrespondierenden Baseline-Werte des Endpunktparameters mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix. Für die Subgruppen FEV_1%-Schweregrad und Alter wurde jeweils nicht nach FEV_1% bzw. Alter adjustiert.

b: Die Veränderung zwischen Baseline und Tag 56 wurde aus gemischten linearen Modellen mit der Subgruppe und dem BMI bzw. dem altersabhängigen z-Wert des BMI als abhängige Variablen und der Behandlung, der Behandlungssequenz und der Behandlungsphase als fixe Faktoren geschätzt. Der Achsenschnittpunkt und die Visite (Anzahl Studientage bis Woche 8) sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Visite gingen als zufällige Effekte ein, und es erfolgte eine Adjustierung nach Alter und FEV_1% zu Studienbeginn. Für die Subgruppen FEV_1%-Schweregrad und Alter wurde jeweils nicht nach FEV_1% bzw. Alter adjustiert.

c: Der p-Wert für den Behandlungseffekt entspricht der Steigung des BMI (kg/m^2) oder des altersabhängigen z-Werts des BMI (Punkte) gegen die Zeit (Tage).

d: Altersabhängige z-Werte des BMI gemäß den Tabellen des *National Center for Health Statistics*

e: Die Analyse wurde nur durchgeführt, wenn in jedem Behandlungsarm mindestens 5 Patienten vorlagen.

f: Gepoolt bedeutet alle Versionen des Fragebogens ausgenommen derjenigen für Eltern/Erziehungsberechtigte

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen des primären und der sekundären Endpunkte nach Geschlecht, Infektionsstatus mit *P. aeruginosa* zu Studienbeginn und Veränderung des FEV_1% in Woche 8 relativ zu Studienbeginn (FAS)

Behandlungseffekt: Ivacaftor vs. Placebo [95% KI], p-Wert					
Geschlecht		**Infektionsstatus mit *P. aeruginosa* zu Studienbeginn**		**Veränderung des FEV_1% in Woche 8 relativ zu Studienbeginn**	
Männlich	**Weiblich**	**Ja**	**Nein**	**<5%**	**≥5%**
Absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R relativ zu Studienbeginn [Punktzahl][a, f]					
N = 22:22	N = 15:16	N = 20:19	N = 17:19	N = 19:20	N = 18:18
10,7640 [2,7952; 18,7329], **0,0099**	7,0890 [-0,1194; 14,2974], 0,0536	13,6021 [6,7099; 20,4943], **0,0004**	4,2778 [-3,3627; 11,9183], 0,2598	4,0411 [-2,4474; 10,5296], 0,2107	16,3948 [8,1546; 24,6351], **0,0004**
Absolute Veränderung des FEV_1% relativ zu Studienbeginn [%][a]					
N = 22:22	N = 15:16	N = 20:19	N = 17:19	N/A	N/A
8,7833 [3,3648; 14,2017], **0,0027**	8,0494 [4,4461; 11,6528], **0,0001**	7,4846 [3,1328; 11,8365], **0,0018**	8,0704 [3,6263; 12,5146], **0,0010**	N/A	N/A
Absolute Veränderung des BMI relativ zu Studienbeginn [kg/m^2][b, c]					
N = 22:22	N = 15:16	N =20:19	N = 17:19	N = 19:20	N = 18:18
0,6896 [0,2531; 1,1260], **0,0022**	0,6169 [0,1386; 1,0951], **0,0121**	0,8918 [0,4238; 1,3598], **0,0003**	0,4248 [0,0393; 0,8102], **0,0311**	0,6027 [0,2056; 0,9998], **0,0033**	0,7318 [0,2101; 1,2534], **0,0064**
Absolute Veränderung des altersabhängigen z-Werts des BMI relativ zu Studienbeginn [Punkte][b, c, d]					
N = 11:11	N = 6:8	N = 5:5	N = 12:14	N = 8:10	N = 9:9
0,2948 [0,0894; 0,5003], **0,0056**	0,2659 [-0,0162; 0,5481], 0,0639	0,5855 [0,2563; 0,9147], **0,0011**	0,1580 [-0,0207; 0,3366], 0,0822	0,2367 [0,0102; 0,4631], **0,0409**	0,3238 [0,0933; 0,5543], **0,0068**

Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zu Studienbeginn [mmol/l][a, e]					
N = 22:21	N = 15:16	N = 20:18	N = 17:19	N = 19:19	N = 18:18
-45,4918 [-57,7603; -33,2233], **<0,0001**	-54,1873 [-64,2248; -44,1497], **<0,0001**	-47,6322 [-57,4974; -37,7669], **<0,0001**	-52,4854 [-64,5158; -40,4549], **<0,0001**	-46,3512 [-59,7663; -32,9360], **<0,0001**	-52,8373 [-60,5540; -45,1205], **<0,0001**

FAS: *Full Analysis Set*; BMI: *Body Mass Index*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall

Anmerkung: Die Patientenzahlen (N) sind als Placebo:Ivacaftor zu verstehen. Die Analyse wurde nur durchgeführt, wenn in jedem Behandlungsarm mindestens 5 Patienten vorlagen.

a: Schätzer gemäß Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen mit der absoluten Veränderung seit Baseline als abhängige Variable sowie der Behandlung, der Behandlungssequenz, der Behandlungsphase und der Visite innerhalb der Behandlungsphase (Woche 2, 4 und 8) als fixe Effekte und dem innerhalb der Behandlungssequenz verschachtelten Patienten als zufälliger Effekt. Es erfolgte eine Adjustierung nach den kontinuierlichen Werten für Alter und FEV_1% zu Studienbeginn sowie der korrespondierenden Baseline-Werte des Endpunktparameters mittels einer zusammengesetzten, symmetrischen Kovarianzmatrix. Für die Subgruppen FEV_1%-Schweregrad und Alter wurde jeweils nicht nach FEV_1% bzw. Alter adjustiert.

b: Die Veränderung zwischen Baseline und Tag 56 wurde aus den gemischten linearen Modellen mit der Subgruppe und dem BMI bzw. dem altersabhängigen z-Wert des BMI als abhängige Variablen und der Behandlung, der Behandlungssequenz und der Behandlungsphase als fixe Faktoren geschätzt. Der Achsenschnittpunkt und die Visite (Anzahl Studientage bis Woche 8) sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Visite gingen als zufällige Effekte ein, und es erfolgte eine Adjustierung nach Alter und FEV_1% zu Studienbeginn. Für die Subgruppen FEV_1%-Schweregrad und Alter wurde jeweils nicht nach FEV_1% bzw. Alter adjustiert.

c: Der p-Wert für den Behandlungseffekt entspricht der Steigung des BMI (kg/m^2) oder des altersabhängigen z-Werts des BMI (Punkte) gegen die Zeit (Tage).

d: Altersabhängige z-Werte des BMI gemäß den Tabellen des *National Center for Health Statistics*

e: Die Analyse wurde nur durchgeführt, wenn in jedem Behandlungsarm mindestens 5 Patienten vorlagen.

f: Gepoolt bedeutet alle Versionen des Fragebogens ausgenommen derjenigen für Eltern/Erziehungsberechtigte

Im Allgemeinen sollten Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Patientenzahlen unter Vorbehalt interpretiert werden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52, dass die Behandlung mit Ivacaftor bei den untersuchten Endpunkten unabhängig von Alter, Schweregrad der Erkrankung, geografischer Region, Geschlecht oder Infektionsstatus mit *P. aeruginosa* zu substanziellen Verbesserungen gegenüber Placebo führte. Diese Ergebnisse sind mit denjenigen aus den primären Analysen zumeist konsistent.

Auch bei Patienten mit <5% absoluter Veränderung des FEV_1% nach 8 Wochen unter der Behandlung mit Ivacaftor wurden Verbesserungen respiratorischer Symptome (Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R) und extrapulmonaler Parameter (z. B. BMI, altersabhängiger z-Wert des BMI und Chloridkonzentration im Schweiß) festgestellt.

Es wurden zwar keine maßgeblichen Differenzen zwischen den Subgruppen nachgewiesen, folgende Unterschiede konnten jedoch beobachtet werden (siehe Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52):

- Auch Patienten mit einem FEV_1 >90% zu Studienbeginn zeigten eine positive Reaktion auf die Behandlung mit Ivacaftor bezüglich des FEV_1% (p=0,0067).
- Im Vergleich zu älteren Patienten zeigten Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) einen kleineren, jedoch klinisch signifikanten, Behandlungseffekt bezüglich des FEV_1% sowie einen größere Veränderung bezüglich des BMI. Dies ist sicherlich mit der weniger ausgeprägten pulmonalen Erkrankung im jüngeren Alter zu erklären.
    - Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) zeigten den größten Behandlungseffekt im Vergleich zu Placebo bei der Veränderung in der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,1350), was möglicherweise an der kleinen Stichprobengröße lag.
- Patienten aus Europa zeigten im Allgemeinen größere Behandlungseffekte als Patienten aus Nordamerika; alle Behandlungseffekte waren jedoch über beide geografischen Regionen hinweg statistisch signifikant (generell p<0,05).
- Die Behandlungseffekte waren zwischen männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.
- Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigten einen größeren Behandlungseffekt von Ivacaftor bezüglich des BMI, des altersabhängigen z-Werts des BMI sowie der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R.
    - Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigten einen etwa doppelt so hohen Behandlungseffekt im Vergleich zu Placebo bezüglich des BMI, einen 4-fach höheren Behandlungseffekt bezüglich des altersabhängigen z-Werts des BMI und einen etwa 3-fach höheren Behandlungseffekt bezüglich der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R als Patienten ohne eine *P. aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn.
- Patienten mit einer Veränderung des FEV_1% <5% nach 8 Wochen der Behandlung mit Ivacaftor zeigten Behandlungseffekte [95% KI] bezüglich des BMI (0,6027 kg/m^2 [0,2056; 0,9998], p=0,0033), des altersabhängigen z-Werts des BMI (0,2367 Punkte [0,0102; 0,4631], p=0,0409) und der Chloridkonzentration im Schweiß (-46,3512 mmol/l

[-59,7663; -32,9360], p<0,0001). Diese waren mit den Ergebnissen der primären Analysen und denjenigen für Patienten mit einer Veränderung des FEV_1% ≥5% nach 8 Wochen der Behandlung konsistent. Einen geringeren Behandlungseffekt zeigten Patienten mit einer Veränderung des FEV_1% <5% bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (4,0411 Punkte [-2,4474; 10,5296], p=0,2107).

Fazit der Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit:

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen Effekte zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo, welche mit den Ergebnissen der Gesamtanalyse konsistent waren.

Subgruppenanalysen der Sicherheitsparameter

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse wurde für folgende Subgruppen zusammengefasst:

- Alter zu Studienbeginn (6 bis 11 Jahre [inklusive] vs. 12 bis 17 Jahre [inklusive] vs. ≥18 Jahre)
- FEV_1% zu Studienbeginn (<70% vs. 70 bis 90% [inklusive] vs. >90%)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Europa)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse für diese Subgruppen sind in Tabelle 4-53, Tabelle 4-54, Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-53: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach Alter (*Safety Set*)

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo			Ivacaftor		
	6-11 Jahre	**12-17 Jahre**	**≥18 Jahre**	**6-11 Jahre**	**12-17 Jahre**	**≥18 Jahre**
	N = 8	**N = 9**	**N = 20**	**N = 8**	**N = 11**	**N = 19**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit jeglichen UE	**8 (100,0)**	**8 (88,9)**	**15 (75,0)**	**7 (87,5)**	**10 (90,9)**	**11 (57,9)**
Patienten mit jeglichen SUE	**3 (37,5)**	**1 (11,1)**	**3 (15,0)**	**1 (12,5)**	**0**	**3 (15,8)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (75,0)**	**3 (33,3)**	**8 (40,0)**	**4 (50,0)**	**6 (54,5)**	**5 (26,3)**
Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF	3 (37,5)	3 (33,3)	5 (25,0)	2 (25,0)	4 (36,4)	3 (15,8)
Gastrointestinale Erkrankungen	**4 (50,0)**	**3 (33,3)**	**6 (30,0)**	**2 (25,0)**	**2 (18,2)**	**2 (10,5)**
Übelkeit	1 (12,5)	0	3 (15,0)	1 (12,5)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**0**	**1 (11,1)**	**1 (5,0)**	**1 (12,5)**	**5 (45,5)**	**3 (15,8)**
Fieber	0	1 (11,1)	0	1 (12,5)	2 (18,2)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**4 (50,0)**	**4 (44,4)**	**8 (40,0)**	**0**	**4 (36,4)**	**8 (42,1)**
Husten	1 (12,5)	2 (22,2)	4 (20,0)	0	1 (9,1)	5 (26,3)
Vermehrtes Sputum	0	1 (11,1)	2 (10,0)	0	2 (18,2)	1 (5,3)
Rhinorrhöe	0	2 (22,2)	0	0	1 (9,1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	**1 (12,5)**	**2 (22,2)**	**3 (15,0)**	**0**	**2 (18,2)**	**3 (15,8)**
Kopfschmerzen	1 (12,5)	2 (22,2)	2 (10,0)	0	2 (18,2)	1 (5,3)

CF: zystische Fibrose; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder eines PT wurde innerhalb dieser Kategorien jeweils nur einmal gezählt. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, kodiert.

Unerwünschte Ereignisse nach Alter

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den jüngeren Altersgruppen ist es nicht möglich, definitive Schlussfolgerungen über einen altersvermittelten Effektmodifikator zu ziehen. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse war in der Subgruppe im Alter von ≥18 Jahren sowohl unter Ivacaftor als auch unter Placebo geringer als in den jüngeren Altersgruppen. Das häufigste UE war in allen Altersgruppen infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF, und die Inzidenz dieses UE war in der Subgruppe im Alter von ≥18 Jahren in beiden Behandlungsarmen ebenfalls geringer als in den jüngeren Altersgruppen. Unter der Behandlung mit Ivacaftor betrug die Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen bei Patienten ≥18 Jahre 15,8% (3 Patienten, 4 Ereignisse) im Vergleich zu 36,4% (4 Patienten, 4 Ereignisse) in der Altersgruppe zwischen 12 und 17 Jahren und 25,0% (2 Patienten, 2 Ereignisse) in der Altersgruppe zwischen 6 und 11 Jahren. Unter der Behandlung mit Placebo betrug die Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen bei Patienten ≥18 Jahre 25,0% (5 Patienten, 7 Ereignisse) im Vergleich zu 33,3% (3 Patienten, 3 Ereignisse) in der Altersgruppe zwischen 12 und 17 Jahren und 37,5% (3 Patienten, 4 Ereignisse) in der Altersgruppe zwischen 6 und 11 Jahren.

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ivacaftor war zwischen den Altersgruppen generell ähnlich: 15,8% (3 Patienten) in der Subgruppe ≥18 Jahre, 0 Patienten in der Subgruppe zwischen 12 und 17 Jahren und 12,5% (1 Patient) in der Subgruppe zwischen 6 und 11 Jahren. Unter der Behandlung mit Placebo betrug die Inzidenz von SUE 15,0% (3 Patienten) in der Subgruppe ≥18 Jahre, 11,1% (1 Patient) in der Subgruppe zwischen 12 und 17 Jahren und 37,5% (3 Patienten) in der Subgruppe zwischen 6 und 11 Jahren.

Tabelle 4-54: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach Geschlecht (*Safety Set*)

Systemorganklasse Preferred Term	**Placebo**		**Ivacaftor**	
	Männlich	**Weiblich**	**Männlich**	**Weiblich**
	N = 22	**N = 15**	**N = 22**	**N = 16**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit jeglichen UE	**18 (81,8)**	**13 (86,7)**	**16 (72,7)**	**12 (75,0)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**9 (40,9)**	**8 (53,3)**	**8 (36,4)**	**7 (43,8)**
Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF	4 (18,2)	7 (46,7)	6 (27,3)	3 (18,8)
Rhinitis	2 (9,1)	0	0	3 (18,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**10 (45,5)**	**6 (40,0)**	**6 (27,3)**	**6 (37,5)**
Husten	3 (13,6)	4 (26,7)	2 (9,1)	4 (25,0)
Rasselgeräusche	0	3 (20,0)	0	1 (6,3)
Gastrointestinale Erkrankungen	**7 (31,8)**	**6 (40,0)**	**3 (13,6)**	**3 (18,8)**
Übelkeit	0	4 (26,7)	0	1 (6,3)
Erkrankungen des Nervensystems	**5 (22,7)**	**1 (6,7)**	**3 (13,6)**	**2 (12,5)**
Kopfschmerzen	4 (18,2)	1 (6,7)	2 (9,1)	1 (6,3)

CF: zystische Fibrose; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder eines PT wurde innerhalb dieser Kategorien jeweils nur einmal gezählt. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, kodiert.

Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht

Tabelle 4-54 stellt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht dar.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war unter beiden Behandlungen unter den männlichen Patienten geringer als unter den weiblichen Patienten (männlich: 72,7% [16 Patienten, 44 Ereignisse] unter Ivacaftor und 81,8% [18 Patienten, 64 Ereignisse] unter Placebo; weiblich: 75,0% [12 Patienten, 47 Ereignisse] unter Ivacaftor und 86,7% [13 Patienten, 49 Ereignisse] unter Placebo).

Unter den männlichen, mit Ivacaftor behandelten Patienten traten infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF häufiger auf als unter den weiblichen, mit Ivacaftor behandelten Patienten (männlich: 27,3% [6 Patienten, 6 Ereignisse]; weiblich: 18,8% [3 Patienten, 4 Ereignisse]). Bei den mit Placebo behandelten Patienten wurden infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF jedoch bei den männlichen Patienten seltener beobachtet als bei den

weiblichen Patienten (männlich: 18,2% [4 Patienten, 4 Ereignisse]; weiblich: 46,7% [7 Patienten; 10 Ereignisse]).

Tabelle 4-55: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach FEV_1% zu Studienbeginn (*Safety Set*)

Systemorganklasse Preferred Term	**Placebo**			**Ivacaftor**		
	<70%	**70 - 90%**	**>90%**	**<70%**	**70 - 90%**	**>90%**
	N = 13	**N = 11**	**N = 13**	**N = 13**	**N = 11**	**N = 14**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit jeglichen UE	**11 (84,6)**	**9 (81,8)**	**11 (84,6)**	**7 (53,8)**	**8 (72,7)**	**13 (92,9)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**9 (69,2)**	**3 (27,3)**	**5 (38,5)**	**4 (30,8)**	**3 (27,3)**	**8 (57,1)**
Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF	6 (46,2)	2 (18,2)	3 (23,1)	4 (30,8)	2 (18,2)	3 (21,4)
Rhinitis	2 (15,4)	0	0	0	1 (9,1)	2 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**7 (53,8)**	**6 (54,5)**	**3 (23,1)**	**3 (23,1)**	**4 (36,4)**	**5 (35,7)**
Husten	2 (15,4)	4 (36,4)	1 (7,7)	2 (15,4)	1 (9,1)	3 (21,4)
Hämoptyse	2 (15,4)	0	0	0	1 (9,1)	0
Rasselgeräusche	2 (15,4)	0	1 (7,7)	1 (7,7)	0	0
Oropharyngeale Schmerzen	1 (7,7)	2 (18,2)	0	1 (7,7)	0	0
Produktiver Husten	2 (15,4)	0	0	0	0	0

Systemorganklasse Preferred Term	**Placebo**			**Ivacaftor**		
	<70%	**70 - 90%**	**>90%**	**<70%**	**70 - 90%**	**>90%**
	N = 13	**N = 11**	**N = 13**	**N = 13**	**N = 11**	**N = 14**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (7,7)**	**0**	**1 (7,7)**	**2 (15,4)**	**4 (36,4)**	**3 (21,4)**
Fieber	0	0	1 (7,7)	0	2 (18,2)	1 (7,1)
Gastrointestinale Erkrankungen	**4 (30,8)**	**4 (36,4)**	**5 (38,5)**	**0**	**3 (27,3)**	**3 (21,4)**
Konstipation	1 (7,7)	0	0	0	2 (18,2)	0
Abdominelle Schmerzen	1 (7,7)	1 (9,1)	2 (15,4)	0	0	1 (7,1)
Übelkeit	1 (7,7)	0	3 (23,1)	0	0	1 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	**0**	**2 (18,2)**	**4 (30,8)**	**2 (15,4)**	**1 (9,1)**	**2 (14,3)**
Kopfschmerzen	0	1 (9,1)	4 (30,8)	0	1 (9,1)	2 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**0**	**4 (36,4)**	**2 (15,4)**	**3 (23,1)**	**0**	**1 (7,1)**
Ausschlag	0	2 (18,2)	0	1 (7,7)	0	0

CF: zystische Fibrose; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder eines PT wurde innerhalb dieser Kategorien jeweils nur einmal gezählt. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, kodiert.

Unerwünschte Ereignisse nach FEV_1% zu Studienbeginn

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse unerwünschter Ereignisse nach FEV_1% zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

In den Subgruppen mit FEV_1 <70% und FEV_1 ≥70% bis ≤90% war die Gesamtinzidenz jeglicher unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor geringer als unter Placebo, nämlich 53,8% (7 Patienten, 26 Ereignisse) unter Ivacaftor und 84,6% (11 Patienten, 47 Ereignisse) unter Placebo in der FEV_1 <70%-Subgruppe. In der FEV_1 ≥70% bis ≤90%-Subgruppe erlitten 72,7% (8 Patienten, 25 Ereignisse) unter Ivacaftor und 81,8% (9 Patienten, 32 Ereignisse) unter Placebo ein unerwünschtes Ereignis. In der Subgruppe mit FEV_1 >90% war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse jedoch unter Ivacaftor höher als unter Placebo (92,9% [13 Patienten, 40 Ereignisse] vs. 84,6% [11 Patienten, 34 Ereignisse]).

Unter der Behandlung mit Ivacaftor war die Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF in der Subgruppe mit FEV_1 <70% geringer als unter Placebo (30,8% vs. 46,2%). Die Inzidenz dieses UE war in beiden Behandlungsarmen in der Subgruppe mit FEV_1 ≥70% bis ≤90% gleich hoch (jeweils 18,2%) und ähnlich hoch zwischen den beiden Behandlungsarmen in der >90%-Subgruppe (21,4% vs. 23,1%). Andere UE mit einer Inzidenz von mindestens 15% betrafen generell die Atemwege.

Tabelle 4-56: Unerwünschte Ereignisse bei ≥15% der Patienten bis Woche 8 nach geografischer Region (*Safety Set*)

Systemorganklasse Preferred Term	**Placebo**		**Ivacaftor**	
	Nordamerika	**Europa**	**Nordamerika**	**Europa**
	N = 21	**N = 16**	**N = 21**	**N = 17**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit jeglichen UE	**16 (76,2)**	**15 (93,8)**	**15 (71,4)**	**13 (76,5)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**11 (52,4)**	**6 (37,5)**	**7 (33,3)**	**8 (47,1)**
Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF	9 (42,9)	2 (12,5)	4 (19,0)	5 (29,4)
Rhinitis	0	2 (12,5)	0	3 (17,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**10 (47,6)**	**6 (37,5)**	**7 (33,3)**	**5 (29,4)**
Husten	6 (28,6)	1 (6,3)	4 (19,0)	2 (11,8)
Gastrointestinale Erkrankungen	**5 (23,8)**	**8 (50,0)**	**0**	**6 (35,3)**
Abdominelle Schmerzen	1 (4,8)	3 (18,8)	0	1 (5,9)
Übelkeit	1 (4,8)	3 (18,8)	0	1 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	**2 (9,5)**	**4 (25,0)**	**1 (4,8)**	**4 (23,5)**
Kopfschmerzen	1 (4,8)	4 (25,0)	0	3 (17,6)

CF: zystische Fibrose; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder eines PT wurde innerhalb dieser Kategorien jeweils nur einmal gezählt. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, kodiert.

Unerwünschte Ereignisse nach geografischer Region

Tabelle 4-56 stellt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse nach geografischer Region dar.

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den Patienten aus Nordamerika 71,4% (15 Patienten, 47 Ereignisse) und bei den Patienten aus Europa 76,5% (13 Patienten, 44 Ereignisse). Die Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF unter der Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den Patienten aus Nordamerika 19,0% (4 Patienten, 5 Ereignisse) und bei den Patienten aus Europa 29,4% (5 Patienten, 5 Ereignisse).

Unter der Behandlung mit Placebo betrug die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse bei den Patienten aus Nordamerika 76,2% (16 Patienten, 71 Ereignisse) und bei den Patienten aus Europa 93,8% (15 Patienten, 42 Ereignisse). Die Inzidenz infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF unter der Behandlung mit Placebo betrug bei den Patienten aus

Nordamerika 42,9% (9 Patienten, 11 Ereignisse) und bei den Patienten aus Europa 12,5% (2 Patienten, 3 Ereignisse).

Fazit der Subgruppenanalysen zur Sicherheit:

Anhand der Subgruppenanalysen unerwünschter Ereignisse zeigte sich, dass infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF bei Patienten ≥18 Jahre seltener auftraten als bei jüngeren Patienten. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen in den jüngeren Altersgruppen und der geringen Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse lassen sich jedoch keine definitiven Schlussfolgerungen über altersbedingte Effektmodifikatoren ziehen.

Es wurden keine weiteren bemerkenswerten Unterschiede bezüglich Art oder Häufigkeit unerwünschter Ereignisse anhand der nach Geschlecht, FEV_1% zu Studienbeginn oder Geografie stratifizierten Studienpopulation identifiziert.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurden die Daten aus einer einzelnen Studie (VX12-770-111) ausgewertet, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte. Mindestens 74% der eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung, d.h. es ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die klinische Phase-III-Studie VX12-770-111 wurde entworfen und durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose aufzuzeigen, die eine der folgenden Gatingmutation im CFTR-Gen tragen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Es wurden Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren eingeschlossen. Die Placebo-kontrollierte Behandlungsphase bestand in der Einnahme von 150mg Ivacaftor oder Placebo zweimal täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen. In diesem ersten Studienteil wurde die Behandlung nach 8 Wochen im Rahmen einer Washout-Phase ausgesetzt. Danach fand ein Crossover zwischen den Behandlungsarmen statt: Patienten, die zuvor mit Ivacaftor behandelt wurden, erhielten in der zweiten Behandlungsphase Placebo und umgekehrt. Nach weiteren 8 Wochen der Behandlung wurde die Verblindung aufgehoben, und sämtliche Patienten erhielten im zweiten Studienteil bis Woche 36 Ivacaftor.

Die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte sind in der nachfolgenden Tabelle 4-57 aufgeführt.

Tabelle 4-57: Übersicht der Behandlungseffekte von Ivacaftor vs. Placebo nach 8-wöchiger Behandlung aus RCT (FAS)

Endpunkt	Parameter	Stichprobenstatistik		Behandlungseffekt [95% KI]	p-Wert
		Placebo	Ivacaftor		
Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)					
Punktzahl in der Domäne "Atmungssystem"	Absolute Veränderung (LS-MW)	-0,6720	8,9385	9,6105 [4,4874; 14,7336]	0,0004
Lungenfunktion - Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%)					
FEV_1%	Absolute Veränderung (LS-MW)	-3,1912	7,4868	10,6780 [7,2559; 14,1000]	<0,0001
***Body Mass Index* (BMI)**					
Absolutwert des BMI (kg/m^2)	Absolute Veränderung (MW)	0,0163	0,6787	0,6624 [0,3366; 0,9881]	<0,0001
Altersabhängiger z-Wert des BMI (Punkte)	Absolute Veränderung (LS-MW)	-0,0392	0,2437	0,2830 [0,1167; 0,4492]	0,0010
Pulmonale Exazerbationen (PE)					
Dauer der aufgetretenen PE	Mittlere Anzahl Tage (SD)	4,43 (9,487)	2,92 (6,027)	N/A	0,2166
Inzidenz der PE	Ereigniszahl (Ereignisrate)	10 (0,197)	10 (0,159)	0,807 [0,386; 1,688]	0,5687
Inzidenz zur Hospitalisierung führender PE	Ereigniszahl (Ereignisrate)	5 (-)	2 (-)	-	0,4531
Inzidenz der mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen PE	Ereigniszahl (Ereignisrate)	5 (-)	3 (-)	-	0,7266
Chloridkonzentration im Schweiß					
Chloridkonzentration (mmol/l)	Absolute Veränderung (LS-MW)	-3,1134	-52,2801	-49,1667 [-56,9527; -41,3807]	<0,0001

FAS: *Full Analysis Set*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*; FEV_1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert; PE: Pulmonale Exazerbation; SD: Standardabweichung

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur degenerative physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen [20, 21]. Auch die Fähigkeit zu arbeiten, die Schule zu besuchen und die Verwirklichung von Lebenszielen werden von der CF beeinträchtigt [22, 23]. Daher stellt die Erhebung der Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar [24].

Die 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen respiratorischer Symptome, wie sie anhand der Domäne „Atmungssystem“ der gepoolten Daten aus den Versionen des CFQ-R für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren, Kinder zwischen 12 und 13 Jahren sowie Heranwachsende und Erwachsene erfasst wurden. Eine Veränderung von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ wird als MCID betrachtet [32].

Die mittlere absolute Veränderung der gepoolten Punktzahl in dieser Domäne nach 8 Wochen der Behandlung gegenüber dem Wert zur jeweiligen Baseline war unter Ivacaftor größer als unter Placebo (8,9385 Punkte vs. -0,6720 Punkte), der geschätzte Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 9,6105 Punkte (95% KI: [4,4874; 14,7336]) und war statistisch signifikant (p=0,0004).

Auch die Effektschätzer aus der gepoolten Analyse der Versionen für Kinder bzw. Heranwachsende und Erwachsene des CFQ-R in den nicht-respiratorischen Domänen lagen zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor und weisen auf eine Verbesserung spezifischer Faktoren der Lebensqualität hin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1): Zwischen 0,6028 Punkte (Domäne „Nahrungsaufnahme“) und 4,0313 Punkte (Domäne „Verdauung“). Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.
Die Analyse der nicht gepoolten Versionen des Fragebogens ergab signifikante Unterschiede für Heranwachsende und Erwachsene in der Domäne „Vitalität“ von 7,0902 Punkten (95% KI: [2,3971; 11,7832], p=0,0041) sowie in der Domäne „Gesundheitszustand“ von 8,2325 Punkten (95% KI: [2,8247; 13,6404], p=0,0038). Des Weiteren zeigte sich in der Version des Fragebogens für Eltern und Erziehungsberechtigte ein signifikanter Unterschied in der Domäne „Physisch“ von 10,1078 Punkten (95% KI: [1,0768; 19,1387], p=0,0310) sowie in der Domäne „Verdauung“ von 6,4910 Punkten (95% KI: [0,0767; 12,9054], p=0,0478).

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion

Bei der spirometrisch bestimmten Lungenfunktion (FEV_1%) handelt es sich um einen gut etablierten Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz im Rahmen von Studien über die zystische Fibrose: Die Messung des FEV_1% wird in der Pneumologie als eine gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben verwendet [3]. Daher stellt das FEV_1% einen Standardparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik dar. Ebenso dient das FEV_1% zur Beschreibung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und als Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4).

Unter der Behandlung mit Ivacaftor wurden substanzielle, konsistente und statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion nachgewiesen. Die mittlere absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber der jeweiligen Baseline innerhalb von 8 Wochen war unter der Behandlung mit Ivacaftor größer als unter Placebo (7,4868% vs. -3,1912%), welches einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt von 10,6780% (95% KI: [7,2559; 14,1000], p<0,0001) gleichkam.

Ausgedrückt als Behandlungseffekt auf den Absolutwert des forcierten Einsekundenvolumens von Ivacaftor vs. Placebo entspricht dies einem Unterschied von 349 ml. Die MCID für diesen Parameter liegt bei 100-140 ml [58]. Diese wird in der vorliegenden Studie um das 2,5- bis 3,5-fache überschritten und weist auf einen klinisch relevanten Effekt von Ivacaftor auf die Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo hin.

Auch anhand weiterer spirometrischer Parameter ($FEF_{25\%-75\%}$ und FEV_1/FVC) wurden substanzielle und konsistente Verbesserungen unter der Behandlung mit Ivacaftor nachgewiesen [52].

Morbidität: Veränderung des Körpergewichts in Form des BMI

Das Körpergewicht (ausgedrückt als BMI und altersabhängiger z-Wert des BMI) stellt eine wichtige klinische Größe bei Patienten mit CF dar, und ein unzureichendes Gewicht wird als typische Manifestation der CF angesehen, bedingt durch z. B. Malabsorption und erhöhte kalorische Anforderungen aufgrund der chronischen Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.5.4). Entsprechend handelt es sich bei der Messung des Gewichts um einen klinisch akzeptierten Parameter mit hoher Relevanz für Patienten mit CF und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien gegen die mit CF assoziierte Lungenerkrankung [59-61].

Die 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor führte bei den Patienten zu einer klinisch relevanten und signifikanten Erhöhung des BMI. Die mittlere absolute Veränderung des BMI gegenüber dem jeweiligen Baseline-Wert war unter Ivacaftor größer als unter Placebo (0,6787 kg/m^2 vs. 0,0163 kg/m^2), der geschätzte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen betrug 0,6624 kg/m^2 (95% KI: [0,3366; 0,9881]) und war statistisch signifikant (p<0,0001).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Veränderung des altersabhängigen z-Werts des BMI, welcher sich unter Ivacaftor stärker verbesserte als unter Placebo (0,2437 Punkte vs. -0,0392 Punkte). Der Behandlungseffekt betrug 0,2830 Punkte (95% KI: [0,1167; 0,4492]) und war ebenfalls statistisch signifikant (p=0,0010).

Morbidität: Pulmonale Exazerbationen

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich unter Patienten mit CF um die häufigste Ursache für Morbidität und eine verringerte Lebensqualität [39-42]. Entsprechend stellen die Häufigkeit dieser Ereignisse, modellbasierte Schätzer der Ereignisraten, die Dauer und das ereignisfreie Intervall ohne pulmonale Exazerbationen klinisch bedeutsame Endpunkte sowohl für die behandelnden Ärzte als auch für die Patienten dar [44, 45]. Dazu zählen zudem pulmonale Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen und solche, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden müssen.

Die Ergebnisse der Studie VX12-770-111 lassen darauf schließen, dass ein größerer Patientenanteil unter der Behandlung mit Ivacaftor von pulmonalen Exazerbationen verschont blieb als unter Placebo. Diesbezügliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch vor dem Hintergrund der 8-wöchigen Therapiedauer und der geringen Patientenzahl nicht statistisch signifikant.

Mortalität: Veränderung der Lungenfunktion sowie Veränderung des Körpergewichts in Form des BMI

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung kommt den Parametern Lungenfunktion und BMI eine doppelte Rolle zu. Diese werden gleichzeitig zur Beurteilung der Morbidität sowie als Surrogatparameter zur Einschätzung der Mortalität herangezogen, denn sowohl die Lungenfunktion als auch der Ernährungsstatus sind mit der Mortalität bei CF assoziiert.

Die Behandlung mit Ivacaftor über 8 Wochen führte zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion sowie zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsam verbesserten Ernährungssituation im Sinne eines verbesserten BMI. Der Behandlungseffekt bezüglich des FEV_1% mit Ivacaftor vs. Placebo betrug 10,6780% ($p<0,0001$). Der Behandlungseffekt bezüglich des altersabhängigen z-Werts des BMI betrug 0,2830 Punkte ($p=0,0010$).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist von einer geringeren Mortalität der mit Ivacaftor behandelten Patienten auszugehen. Diese Schlussfolgerung wird von den bestehenden Mortalitätsmodellen bei CF unterstützt (siehe Abschnitt 4.5.4).

Supportiv: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

Bei diesem Parameter handelt es sich um das häufigste diagnostische Werkzeug für die zystische Fibrose, da dieser ein Maß für die Aktivität der betroffenen Transmembran-Chloridkanäle darstellt [4]. Ivacaftor führte zu einer schnellen Reduktion der Konzentration von Chlorid im Schweiß, die bereits nach 2 Wochen nachweisbar war (erste Messung nach der Messung zur jeweiligen Baseline) und für die gesamte 8-wöchige Behandlung bestand. Diese Ergebnisse bestätigen die Modulationsfunktion von Ivacaftor auf das CFTR-Protein.

Die mittlere absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß nach 8 Wochen der Behandlung gegenüber dem Wert zur jeweiligen Baseline war unter Ivacaftor größer als unter Placebo (-52,2801 mmol/l vs. -3,1134 mmol/l), der geschätzte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen betrug -49,1667 mmol/l (95% KI: [-56,9527; -41,3807]) und war statistisch signifikant ($p<0,0001$).

Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit

Die Ergebnisse der prädefinierten Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte sollten aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch zeigte sich, dass die Behandlung mit Ivacaftor unabhängig von Alter, Schweregrad der Erkrankung, geografischer Region, Geschlecht und Infektionsstatus mit *P. aeruginosa* zu Studienbeginn und der Veränderung des FEV_1% <5% oder ≥5% nach 8-

wöchiger Behandlung generell zu substanziellen Verbesserungen im Vergleich zu Placebo führte.

Trotz der Ermangelung robuster Trends zu bedeutsamen Unterschieden zwischen den Subgruppen zeigten Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren eine geringere, aber klinisch relevante Differenz bezüglich des FEV_1% und eine größere Differenz bezüglich des BMI im Vergleich zu älteren Patienten. Diese Tatsache kann in dem geringeren Schweregrad der pulmonalen Erkrankung in jüngeren Jahren begründet sein.

Responder-Analyse

Eine zusätzlich durchgeführte Responder-Analyse zeigte, dass unter der Behandlung mit Ivacaftor mehr als 70% der Patienten nach 8 Wochen eine Verbesserung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R von ≥4 Punkten aufwiesen. Etwa die Hälfte der Patienten wiesen eine ≥5%-ige Response bezüglich des FEV_1% sowie eine Response von ≥0,46 kg/m^2 bezüglich des BMI auf. Mehr als 80% der Patienten zeigten eine Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß von ≥20 mmol/l.

Im Gegensatz dazu betrug der Responderanteil bezüglich der Verbesserung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R nach 8 Wochen unter Placebo nur knapp 30%. Lediglich einer der mit Placebo behandelten Patienten zeigte eine Verbesserung des FEV_1% um ≥5%. Unter Placebo zeigten zudem weniger als 25% der Patienten eine positive Response von ≥0,46 kg/m^2 bezüglich des BMI, und die Verringerung der Chloridkonzentration um ≥20 mmol/l beschränkte sich auf etwa 8% der Patienten.

Insgesamt belegen die Ergebnisse aus Teil 1 der Studie VX12-770-111 einen im Folgenden zu quantifizierenden Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung der CF bei Patienten mit einer, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-, S549N- oder S549R-Gatingmutation im CFTR-Gen gegenüber der alleinigen Best Supportive Care. Dieser Zusatznutzen äußert sich insbesondere in einer verbesserten Lungenfunktion und Gewichtsentwicklung (BMI) als Morbiditätsparameter sowie in einer verbesserten Lebensqualität.

Sicherheit von Ivacaftor

Die Ergebnisse der Sicherheitsbewertung von Ivacaftor aus Teil 1 der Studie VX12-770-111 entsprechen dem anhand vorhergehender klinischer Studien etablierten Sicherheitsprofil von Ivacaftor. Die Verabreichung von 150 mg Ivacaftor q12h im Zeitraum von jeweils 8 Wochen pro Behandlungsphase in Studienteil 1 wurde gut vertragen. Der Gesamtanteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% vs. 83,8%). Entsprechend den Erwartungen bei Patienten mit CF handelte es sich bei den häufigsten UE unter Ivacaftor und Placebo um infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten. Beide UE traten unter der Behandlung mit Ivacaftor seltener auf als unter Placebo (infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF: 23,7% vs. 29,7%; Husten: 15,8% vs. 18,9%). Es kam zu keinen Abbrüchen der Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Patientenanteile mit SUE waren unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (10,5% vs. 18,9%). Das häufigste SUE in beiden Behandlungsarmen waren infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (5,3% vs. 16,2%). Der Unterschied bezüglich der Inzidenz von SUE zugunsten von Ivacaftor entspricht den Ergebnissen für die aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen. Sämtliche SUE infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF bildeten sich ohne Unterbrechung der Studienmedikation zurück. Keines der aufgetretenen SUE wurde als mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet, außer einer paranasalen Zyste unter der Behandlung mit Placebo und eines Obstruktionssyndroms des distalen Ileums unter der Behandlung mit Ivacaftor.

Die Mehrheit der Patienten zeigte während der Behandlung maximale ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte von höchstens dem 2-fachen der ULN, und Erhöhungen der Leberfunktionswerte traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich oft auf. Zwei Patienten (5,3%) unter der Behandlung mit Ivacaftor zeigten während der Behandlung einen maximalen ALT-Wert von >das 3fache bis ≤das 5-fache der ULN. Die Werte beider Patienten normalisierten sich ohne Unterbrechung oder Abbruch der Studienmedikation. Unter der Behandlung mit Placebo verzeichnete ein Patient unter der Behandlung einen ALT-Wert von >das 3-fache bis ≤das 5-fache der ULN, und ein Patient verzeichnete eine Erhöhung der ALT- und AST-Werte auf >das 8-fache der ULN, welche eine Unterbrechung der Studienmedikation erforderte.

Aufgrund der geringeren Inzidenz unerwünschter Ereignisse, von Hospitalisierungen aufgrund infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF, schwerer UE und SUE unter der Behandlung mit Ivacaftor als mit Placebo wird Ivacaftor ein günstiges Sicherheitsprofil zugeschrieben. Dieses wird durch die Tatsache untermauert, dass keiner der Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation abbrach oder die Studie aus Gründen der Sicherheit oder Verträglichkeit verließ. In beiden Behandlungsarmen war der Schweregrad der meisten UE leicht oder mittel, und die meisten UE wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Sicherheit

Die Subgruppenanalysen der Sicherheitsparameter zeigten, dass infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF bei Patienten ≥18 Jahre seltener auftraten als bei Patienten <18 Jahre.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war bei Patienten ≥18 Jahre insgesamt geringer als bei jüngeren Patienten. Die Analyse nach Altersgruppen wurde jedoch durch die sehr geringe Patientenzahl im Alter zwischen 6 und 11 Jahren sowie zwischen 12 und 17 Jahren erschwert.

Es wurden keine weiteren bedeutsamen Unterschiede zwischen den auf Geschlecht, geografischer Region (Nordamerika und Europa) und FEV_1% zu Studienbeginn basierenden Subgruppen identifiziert. Die Inzidenz von SUE war in allen Altersgruppen zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Generelle Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo

Generell kann festgestellt werden, dass alle Ergebnisse zu Patienten mit den neu zugelassenen Gatingmutationen im CFTR-Gen konsistent sind mit den Ergebnissen der Studien zu Indikation A, d.h. bei der G551D-Gatingmutation, für die der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen bereits attestiert hat. Lebensqualität

- Die Behandlung mit Ivacaftor führte innerhalb der 8-wöchigen Behandlung zu einer robusten und deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.

Morbidität

- Die Behandlung mit Ivacaftor führte innerhalb der 8-wöchigen Behandlung zu einer robusten und deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Lungenfunktion in Form des FEV_1% im Vergleich zu Placebo.

- Die Behandlung mit Ivacaftor führte innerhalb der 8-wöchigen Behandlung zu einer robusten, statistisch signifikanten Verbesserung des BMI und des altersabhängigen z-Werts des BMI im Vergleich zu Placebo.

- Unter der Behandlung mit Ivacaftor traten innerhalb der 8-wöchigen Behandlung weniger pulmonale Exazerbationen auf als unter Placebo.

Supportiv

- Die Behandlung mit Ivacaftor führte innerhalb der 8-wöchigen Behandlung zu einer robusten, deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung der CFTR-Aktivität im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Chloridkonzentration im Schweiß.

Sicherheit/Verträglichkeit

- Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo wurde unter Ivacaftor eine geringere Inzidenz schwerwiegender und nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beobachtet. Die berichteten UE stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ivacaftor bei Patienten mit CF überein.

- Es kam zu keinen Abbrüchen der Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

- Bei der 8-wöchigen Behandlung mit 150 mg Ivacaftor q12h von Patienten mit CF, die eine der zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen tragen, wurden keine Sicherheitsbedenken identifiziert.

Zwar wurden in die Studie VX12-770-111 keine Patienten mit einem FEV_1% <40% eingeschlossen, allerdings zeigen mittlerweile vorliegende Daten bei Patienten mit der

G551D-Gatingmutation, dass die Behandlungsergebnisse bei solchen Patienten vergleichbar sind mit den Ergebnissen bei Patienten mit einem FEV_1%-Ausgangswert >40 % [1, 2].

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX12-770-111 ermöglichten, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*) durchzuführen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX12-770-111 ermöglichten, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*) durchzuführen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	BehandelInde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren. Da sowohl die Patienten unter aktiver Therapie mit Ivacaftor als auch diejenigen, die Placebo erhielten, weiterhin ihre jeweilige *Best Supportive Care* erhielten, bestand im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo gleichzeitig auch ein direkter Vergleich zwischen Ivacaftor+*Best Supportive Care* gegenüber *Best Supportive Care* alleine.

Trotz der auf den ersten Blick gering anmutenden Zahl von insgesamt 39 eingeschlossenen Patienten ist diese in Anbetracht der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung als hoch zu betrachten. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie ist innerhalb der ersten 20 Wochen als gering einzustufen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene richtet sich im ersten Schritt nach demjenigen auf Studienebene. Die statistischen Verfahren sind ausreichend beschrieben und valide. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und die Zahl der Studienabbrüche ist mit insgesamt einem Patienten sehr gering.

Als Endpunkte wurden patientenrelevante Parameter und Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen, deren Validität als hoch einzustufen ist. Dazu gehörten die Beurteilung der Lebensqualität, die Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) und des Körpergewichts (als BMI bzw. altersabhängige z-Werte des BMI). Darüber hinaus wurden Parameter untersucht (FEV_1%, BMI bzw. altersabhängige z-Werte des BMI), die als Surrogate für die Mortalität in dieser Patientenpopulation etabliert sind. Während die krankheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R von den Patienten direkt beurteilt werden kann, erfüllen FEV_1% und das Körpergewicht im vorliegenden Nutzendossier demnach eine doppelte Funktion: Zum einen dienen diese Parameter zur Beurteilung der mit CF assoziierten Morbidität, zum anderen werden sie als etablierte Surrogate für die Mortalität verwendet (siehe Abschnitt 4.5.4). Die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen (Ausgedrückt als exazerbationsfreies Intervall), speziell solcher Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führten bzw. die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten, wurde zusätzlich ausgewertet, in Anlehnung an die Vorgehensweise in den Zulassungsstudien von Ivacaftor für Indikation A.

Die Qualität der Evidenz der Studie VX12-770-111 wird insgesamt als hoch eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die klinische Phase-III-Studie VX12-770-111 wurde entworfen und durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose aufzuzeigen, die eine nicht-G551D-Gatingmutation auf dem CFTR-Gen tragen. Es wurden Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren eingeschlossen. Im Rahmen der Placebo-kontrollierten Behandlungsphase wurden 150 mg Ivacaftor oder Placebo zweimal täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen eingenommen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu allen untersuchten Endpunkten ist in Tabelle 4-57 aus Abschnitt 4.3.1.3.12 **(**Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**)** aufgeführt.

Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor bei der Behandlung der zystischen Fibrose

Die Patientengruppe, für die eine Behandlung mit Ivacaftor im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers einen bedeutsamen Zusatznutzen darstellt, besteht aus Patienten mit CF im Alter von mindestens 6 Jahren, die eine der zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen auf dem CFTR-Gen tragen. Dabei handelt es sich in Deutschland um ca. 0,1% der an CF leidenden Patienten und die Anzahl der relevanten Patienten der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung beträgt damit insgesamt etwa 3-4 Patienten (siehe Modul 3 B).

Das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Zielpopulation wird als **beträchtlich** quantifiziert, denn es besteht eine nachhaltige, gegenüber der BSC bisher nicht erreichte, große Verbesserung patientenrelevanter Krankheitsmanifestationen durch die Behandlung mit Ivacaftor. Es besteht aus folgenden Gründen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

Lebensqualität

1. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, wird gegenüber der alleinigen BSC signifikant und klinisch bedeutsam weit über die MCID verbessert.

Morbidität

2. Die Behandlung mit Ivacaftor führt gegenüber der alleinigen BSC zu einer deutlichen und robusten Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent.

3. BMI und altersabhängige z-Werte des BMI werden unter der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber der alleinigen BSC signifikant und beständig verbessert, welches mit einem verbesserten Wachstum und einer Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen einhergeht.

4. Unter der Behandlung mit Ivacaftor ist das Zeitintervall, indem die Patienten frei von pulmonalen Exazerbationen waren, länger als unter der BSC.

Sicherheit/Verträglichkeit

5. Unter der Behandlung mit Ivacaftor treten weniger unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf als unter der alleinigen BSC.

Der therapierelevante Nutzen für Patienten mit CF besteht in der Verbesserung der Lebensqualität, der Linderung der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit der Verringerung der mit CF verbundenen Morbidität. Dies wird insbesondere anhand der robusten, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der krankheitsbedingten Lebensqualität (CFQ-R), der Lungenfunktion (FEV_1%) sowie des Ernährungszustandes (BMI) deutlich. Die Ergebnisse der Behandlung mit Ivacaftor decken somit die Punkte 1 bis 3 der für einen beträchtlichen Zusatznutzen geforderten Eigenschaften eines Medikaments ab.

Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die erzielten therapeutischen Effekte einen substantiellen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten haben werden. Zwar ist eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts von Ivacaftor auf die mit CF assoziierte Mortalität nicht möglich, da sich langjährige prospektive Studien zur Patientensterblichkeit neben ethischen Bedenken aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie insbesondere der zugelassenen nicht-G551D-Gatingmutationen praktisch nicht realisieren lassen. Die Ergebnisse eines mathematischen Simulationsmodells (siehe Abschnitt 4.5.4) zeigen eine Verdoppelung der verbleibenden Lebenserwartung mit Ivacaftor vs. alleiniger BSC.

Der Nutzen der Behandlung mit Ivacaftor muss sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewähren und einen erheblichen, über die Wirkung dieser Vergleichstherapie hinaus gehenden Effekt vorweisen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie der Behandlung mit Ivacaftor ist die alleinige *Best Supportive Care*, d. h. die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der CF. Da sowohl die Patienten unter aktiver Therapie mit Ivacaftor als auch diejenigen, die Placebo erhielten, weiterhin ihre jeweilige *Best Supportive Care* einnahmen, bestand im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo gleichzeitig auch ein direkter Vergleich zwischen Ivacaftor+*Best Supportive Care* gegenüber *Best Supportive Care* alleine.

Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität und respiratorischer Symptome

Als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in Studie VX12-770-111 der Fragebogen CFQ-R herangezogenen, den die Patienten selbst oder mit Unterstützung durch den Prüfarzt, die Eltern oder Betreuer ausfüllten. Eine besonders große Rolle kam dabei der Domäne „Atmungssystem“ zu, da die subjektive Wahrnehmung des Ausmaßes der Lungenerkrankung die größte Relevanz für Patienten mit CF hat. Eine Differenz von mindestens 4 Punkten zwischen den mit Ivacaftor und mit der *Best Supportive Care* allein behandelten Patienten wurde zuvor unabhängig als minimale klinisch signifikante Differenz MCID ermittelt [32]. Diese wurde bereits nach 2 Wochen der Behandlung erreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Der Behandlungseffekt betrug nach 8 Wochen der Behandlung sogar mehr als 12 Punkte und war statistisch signifikant (12,8269 Punkte, 95% KI: [6,7091; 18,9447], p<0,0001), ebenso der mittlere Behandlungseffekt zwischen Baseline und Woche 8 (9,6105 Punkte, 95% KI: [4,4874; 14,7336], p=0,0004).

Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestanden statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor:

- Domäne „Vitalität“ (Version für Heranwachsende und Erwachsene) mit einem Behandlungseffekt von 7,0902 Punkten (95% KI: [2,3971; 11,7832], p=0,0041)
- Domäne „Gesundheitszustand“ (Version für Heranwachsende und Erwachsene) mit einem Behandlungseffekt von 8,2325 Punkten (95% KI: [2,8247; 13,6404], p=0,0038)
- Domäne „Physisch“ (Version für Eltern und Erziehungsberechtigte) mit einem Behandlungseffekt von 10,1078 Punkten (95% KI: [1,0768; 19,1387], p=0,0310)
- Domäne „Verdauung“ (Version für Eltern und Erziehungsberechtigte) mit einem Behandlungseffekt von 6,4910 Punkten (95% KI: [0,0767; 12,9054], p=0,0478)

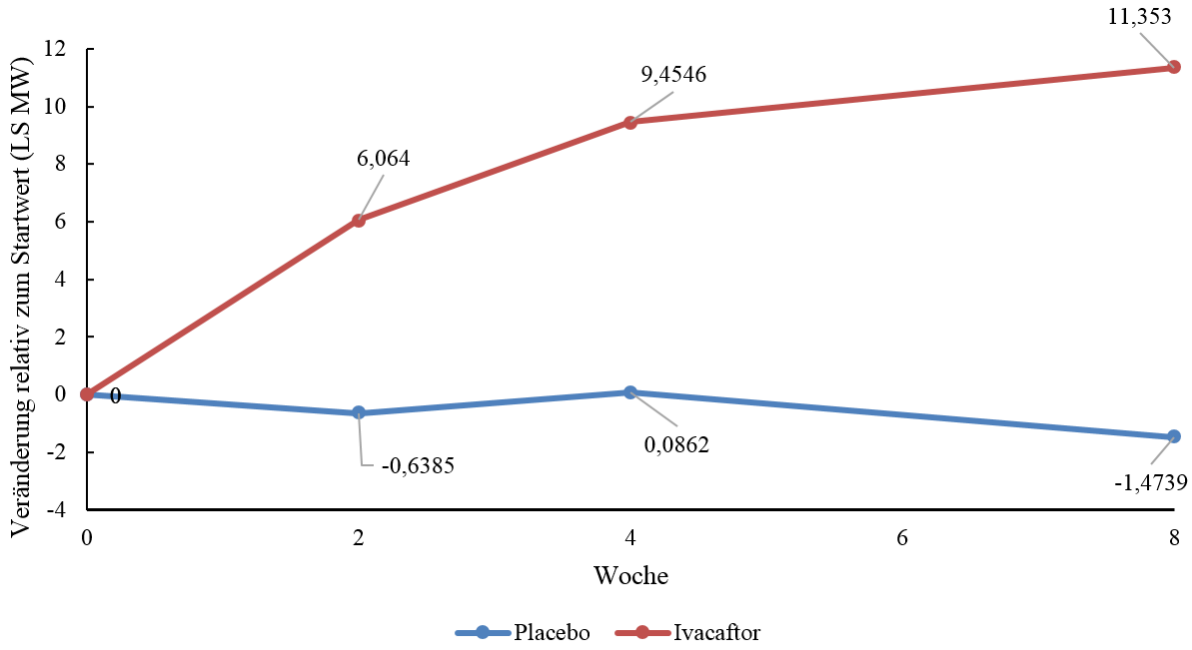


Abbildung 15: „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite (FAS)

LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

In Anbetracht der dargelegten Ergebnisse besteht eine ausgeprägte und signifikante Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere eine nachhaltige Verbesserung im Bereich „Atmungssystem“, unter der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber alleiniger *Best Supportive Care*.

Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der verbesserten Lungenfunktion

In der Studie VX12-770-111 wurde das FEV_1% als primärer Endpunkt zur Bestimmung der Lungenfunktion gewählt. Dieser Parameter fungiert als einer der Indikatoren für das Ausmaß der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit als Morbiditätsparameter. Dies entspricht dem allgemeinen Konsens der Fachkreise sowie den Richtlinien der EMA [1].

Die Behandlung mit Ivacaftor führte bereits nach 2 Wochen zu einer Verbesserung des FEV_1% gegenüber dem Ausgangswert, während die alleinige Therapie mit der *Best Supportive Care* bei den meisten Messungen sogar mit einer Verschlechterung des FEV_1%

einherging (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Entsprechend resultierte der Vergleich der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber der Behandlung mit der *Best Supportive Care* nach 2 Wochen in einem Behandlungseffekt von 8,3142% (95% KI: [4,5109; 12,1175]). Dieser war statistisch signifikant (p<0,0001). Der Effekt persistierte über die Behandlungsphase bis Woche 8, lag zu diesem Zeitpunkt bei 13,7554% (95% KI: [9,9414; 17,5694]) und war ebenfalls statistisch signifikant (p<0,0001). Auch der über die gesamte Behandlungsdauer von 8 Wochen gemittelte Behandlungseffekt von 10,6780% (95% KI: [7,2559; 14,1000], p<0,0001) spiegelt die Wirksamkeit von Ivacaftor für diesen Endpunkt wider.

Der Unterschied des FEV_1 (Absolutwert) zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 349 ml, welches dem 2,5- bis 3,5-fachen der MCID entspricht und die klinische Relevanz der verbesserten Lungenfunktion unter Ivacaftor untermauert.

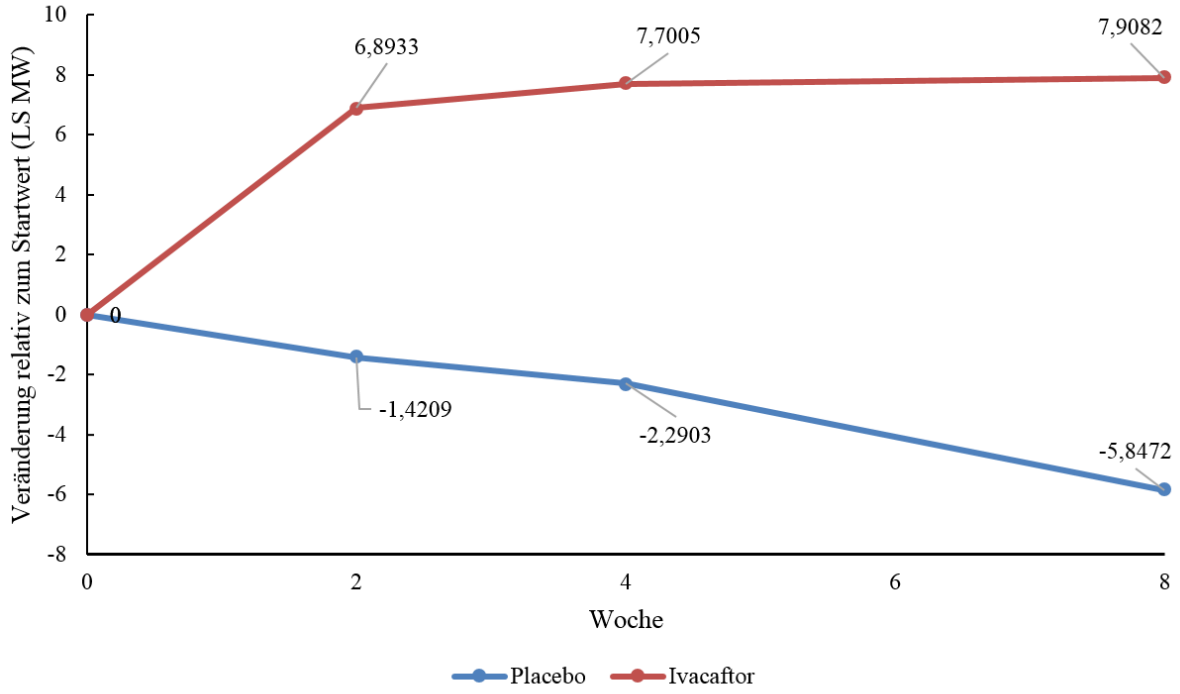


Abbildung 16: „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite (FAS)

LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

Da es sich bei Ivacaftor um die erste verfügbare Therapieoption handelt, die an der Fehlfunktion des CFTR-Proteins ansetzt und sich damit bedeutsam von der *Best Supportive Care* unterscheidet, handelt es sich bei dem dargestellten Behandlungseffekt bezüglich der Lungenfunktion um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung. Diese ist ausgeprägt, signifikant, klinisch relevant und nachhaltig.

Eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts von Ivacaftor auf die mit CF assoziierte Mortalität ist nicht möglich, da sich langjährige prospektive Studien zur

Patientensterblichkeit neben ethischen Bedenken aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie insbesondere der nicht-G551D-Gatingmutationen praktisch nicht realisieren lassen. Als Surrogatparameter dienen die oben beschriebene Lungenfunktion sowie das Körpergewicht der Patienten (siehe Abschnitt 4.5.4).

Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich eines verbesserten Körpergewichts (BMI)

Die im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers durchgeführten Analysen des Körpergewichts betreffen sowohl den BMI als auch die alters- und geschlechtsabhängigen z-Werte des Gewichts und des BMI. Die Normierung anhand der z-Werte war für Patienten bis 20 Jahren möglich und erlaubt einen Vergleich des Ernährungszustands der untersuchten Patientenpopulationen mit der Gesamtpopulation (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.3).

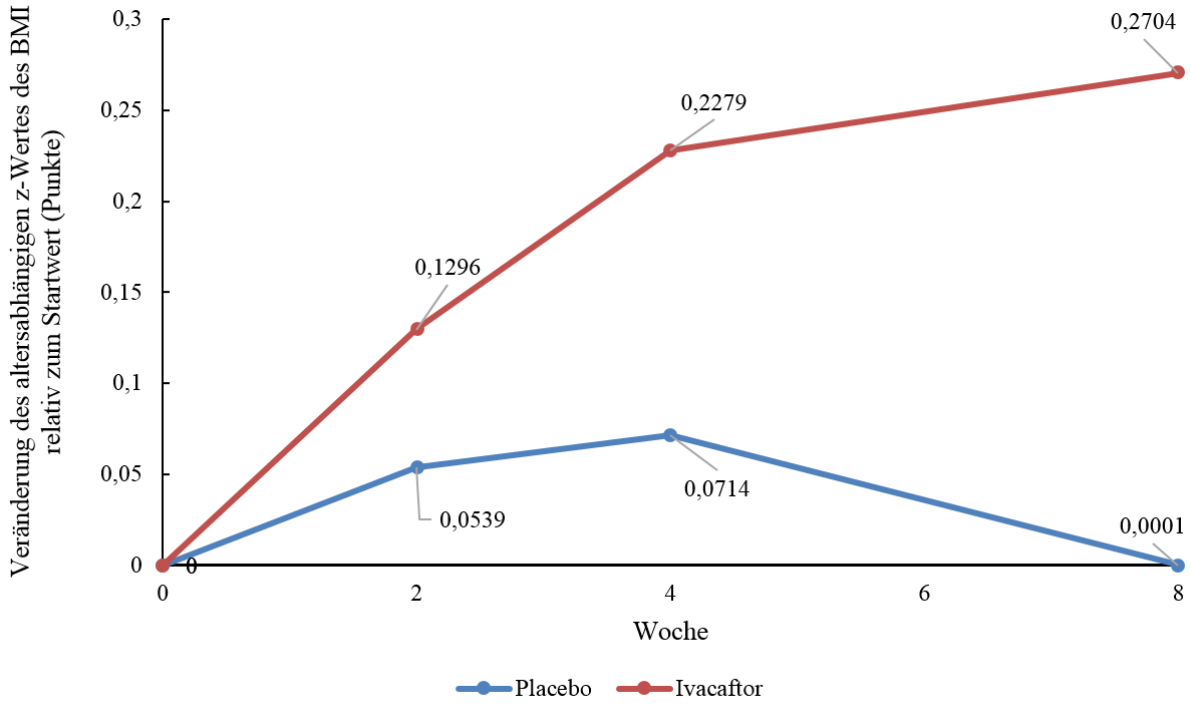


Abbildung 17: „Veränderung des Körpergewichts (altersabhängiger z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite (FAS)

Im Vergleich zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und alleiniger *Best Supportive Care* zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt: Die Zunahme des BMI war bei den Patienten unter Ivacaftor nach 8 Wochen deutlich höher als unter *Best Supportive Care* (0,6787 kg/m^2 vs. 0,0163 kg/m^2, Behandlungseffekt: 0,6624 kg/m^2 (95% KI: [0,3366; 0,9881], p<0,0001). Zudem verbesserten sich die z-Werte des BMI unter den Patienten in der Ivacaftorgruppe stärker als unter den mit der alleinigen *Best Supportive Care* behandelten Patienten (0,2437 Punkte vs. -0,0392 Punkte; Behandlungseffekt: 0,2830 Punkte (95% KI: [0,1167; 0,4492], p=0,0010).

Grundsätzlich zeigten die mit Ivacaftor behandelten Patienten demnach eine stärker ausgeprägte Tendenz zur Verbesserung des Körpergewichts als die mit alleiniger *Best*

Supportive Care behandelten. Der Effekt ist ausgeprägt, signifikant, klinisch relevant und nachhaltig.

Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich schwerwiegender CF-Symptome (pulmonale Exazerbationen)

Bei Patienten mit CF stellen pulmonale Exazerbationen diejenigen Symptome dar, die mit den schwerwiegenden Konsequenzen für die Patienten verbunden sind und als Hauptursache für die mit CF assoziierte Mortalität und Lungenschäden verantwortlich ist [39-42]. Die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe sind für eine Vielzahl von Patienten nicht reversibel [62]. Das Auftreten pulmonaler Exazerbationen erfordert häufig das Ergreifen aggressiver Maßnahmen, wie beispielsweise die Gabe intravenöser Antibiotika und/oder die Einweisung ins Krankenhaus [62]. Rezidivierende pulmonale Exazerbationen sind zudem mit einer erhöhten Mortalität gekoppelt [40]. Hieraus lässt sich der Schluss ziehen, dass ein Hinauszögern des Auftretens pulmonaler Exazerbationen als Morbiditätsparameter von hoher Relevanz für den Patienten ist.

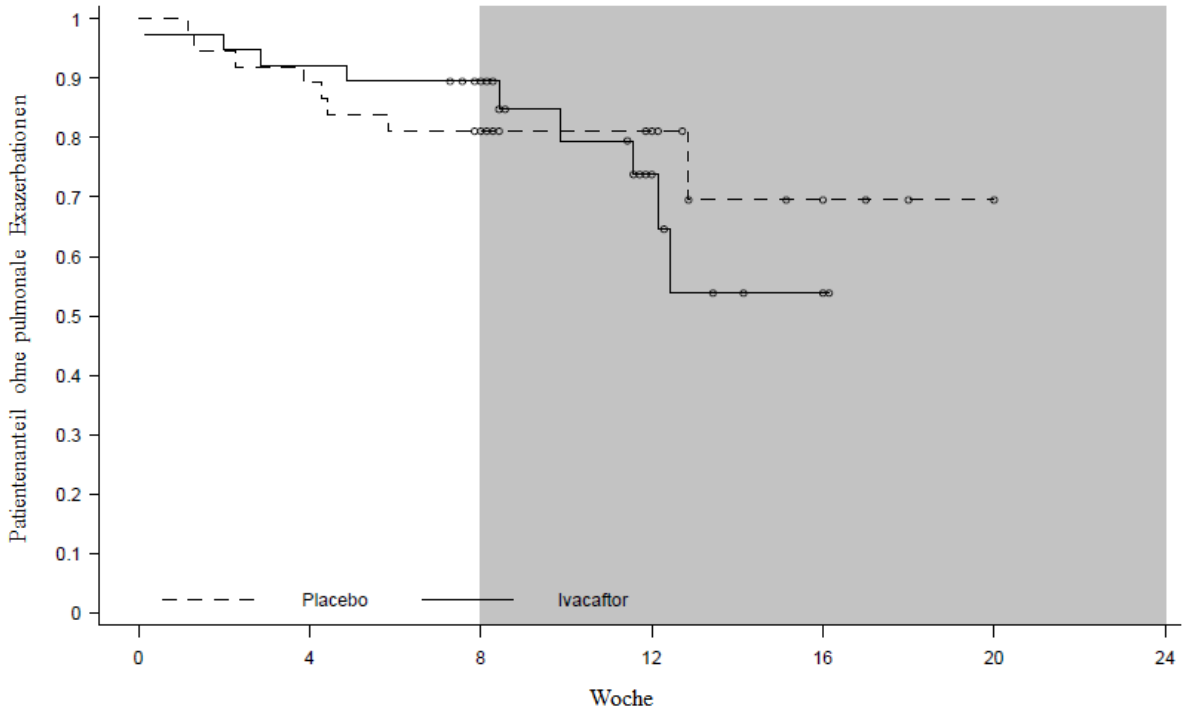


Abbildung 18: Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen (FAS)

In der vorliegenden Studie VX12-770-111 wurde dieser Parameter in Form der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation quantifiziert. In Abbildung 18 sind die entsprechenden Überlebenszeitkurven pro Behandlung dargestellt. Zwischen Baseline und Woche 8 zeigt sich ein klarer Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven: Bei den meisten Patienten (ca. 90%) in der Ivacaftor-Gruppe war noch keine pulmonale Exazerbation aufgetreten, in der Placebo-Gruppe war bei ca. 80% der Patienten keine Exazerbation aufgetreten.

Daher besteht unter der Behandlung mit Ivacaftor eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne schwerwiegende CF-Symptome in Form pulmonaler Exazerbationen insgesamt sowie derjenigen, die zu Hospitalisierungen führten und derjenigen, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4). Der Vorteil von Ivacaftor gegenüber Placebo lässt sich bezüglich dieses Endpunktes jedoch nicht quantifizieren.

Nachweis der Wirkung von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanalproteins über die Konzentration von Chloridionen im Schweiß

Aufgrund der Tatsache, dass ein funktionsgestörter CFTR-Kanal in den Zellen der Schweißkanäle zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen aus dem Extrazellularbereich in die Zelle führt, weisen Patienten mit CF einen höhere Konzentration von Chloridionen im Schweiß auf als Gesunde [4]. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen [63].

Im Rahmen der beschriebenen Studie führte die Behandlung mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß (siehe Abschnitt 4.3.1.3.9 sowie Abbildung 19). Der Behandlungseffekt zwischen der Ivacaftor- und der Placebogruppe betrug nach 2 Wochen -45,72 mmol/l zugunsten von Ivacaftor, nach 8 Wochen sogar -49,63 mmol/l. Zu jedem Zeitpunkt handelte es sich zwischen den Behandlungsarmen um signifikante Unterschiede der Behandlungseffekte (p<0,0001). Im Mittel betrug der Behandlungseffekt über die gesamte Behandlungsdauer von 8 Wochen -49,1667 mmol/l (95% KI: [-56,9527; -41,3807], p<0,0001).

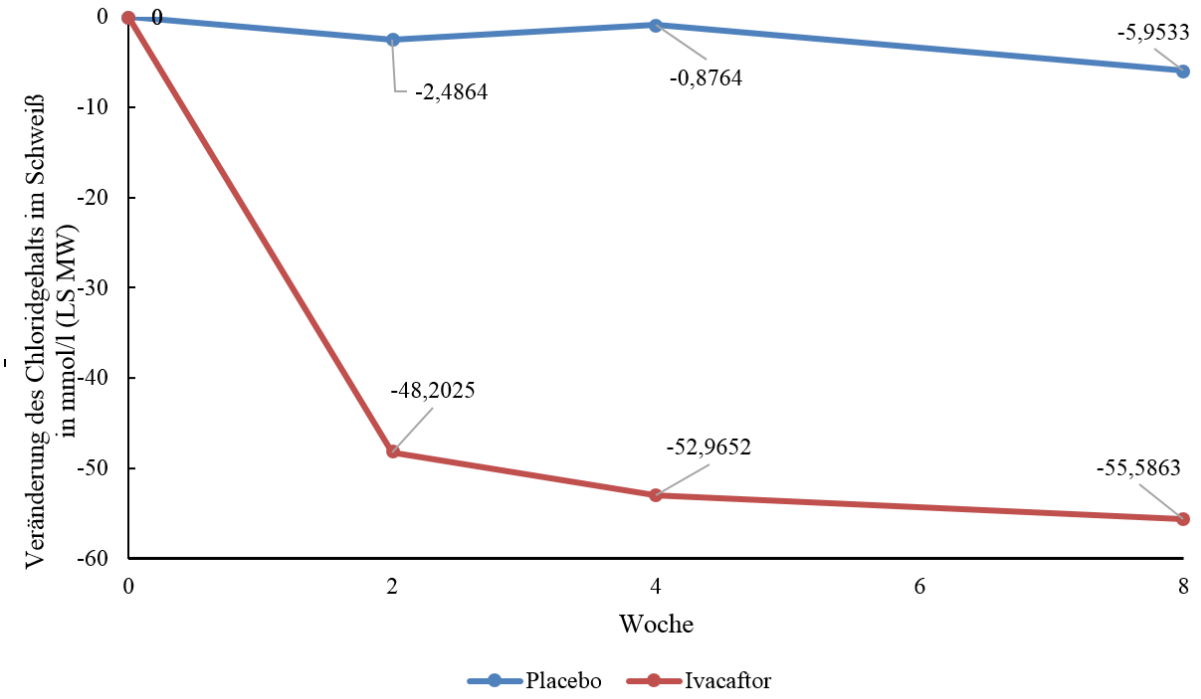


Abbildung 19: „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen“ pro Visite (FAS)

LS-MW: *Least Squares*-Mittelwert

Ivacaftor ist die erste pharmakologische Therapieoption, die eine Modulation der Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins ermöglicht. Daher handelt es sich bei der beobachteten Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß um eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion. Diese war ausgeprägt, signifikant und nachhaltig.

Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich unerwünschter Ereignisse

Die Ergebnisse der Sicherheitsbewertung von Ivacaftor aufgrund der Studie VX12-770-111 entsprechen dem anhand vorhergehender klinischer Studien etablierten Sicherheitsprofil von Ivacaftor. Die Verabreichung von 150 mg Ivacaftor q12h im Zeitraum von 8 Wochen in Studienteil 1 wurde gut vertragen. Der Gesamtanteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis war unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (73,7% vs. 83,8%). Entsprechend den Erwartungen bei Patienten mit CF handelte es sich bei den häufigsten UE unter Ivacaftor und Placebo um infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten. Beide UE traten unter der Behandlung mit Ivacaftor seltener auf als unter Placebo (infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF: 23,7% vs. 29,7%; Husten: 15,8% vs. 18,9%, siehe Abbildung 20).

Keiner der Patienten brach die Behandlung mit der Studienmedikation oder die Studie aus Gründen der Sicherheit ab.

Die Patientenanteile mit SUE waren unter der Behandlung mit Ivacaftor geringer als unter Placebo (10,5% vs. 18,9%). Das häufigste SUE in beiden Behandlungsarmen waren infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (5,3% vs. 16,2%, siehe Abbildung 21).

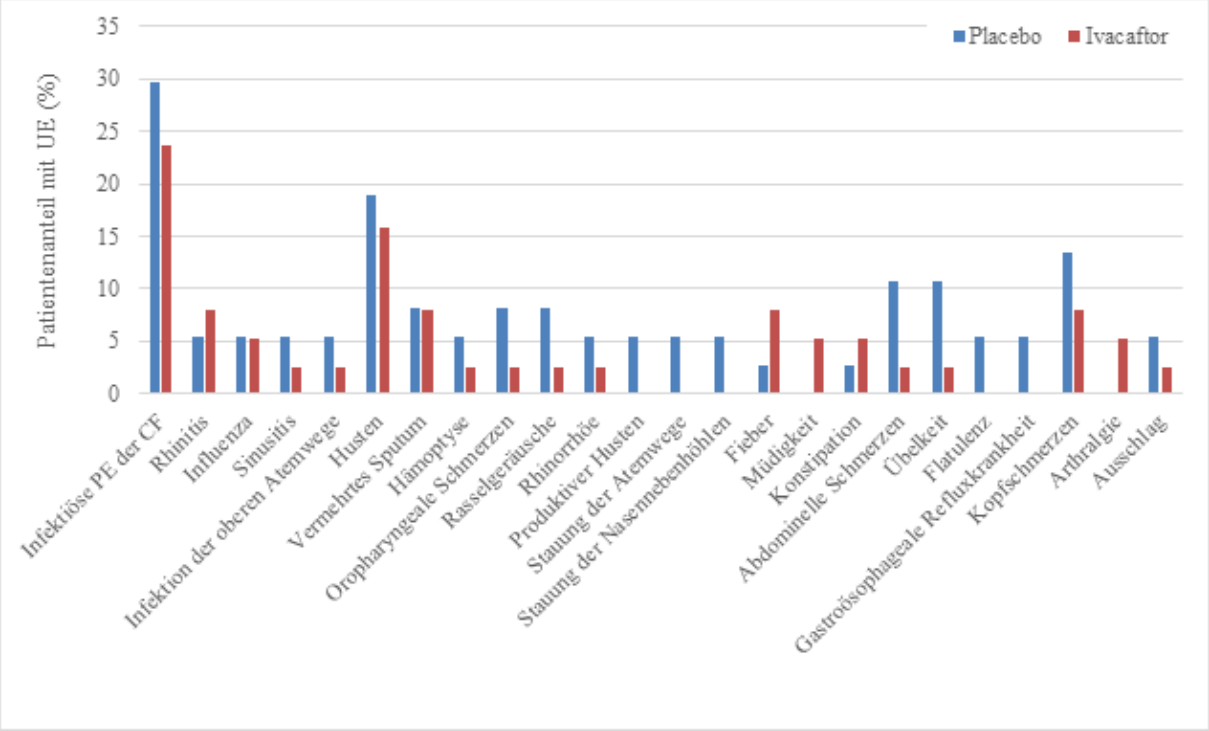


Abbildung 20: Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8 (Safety Set)

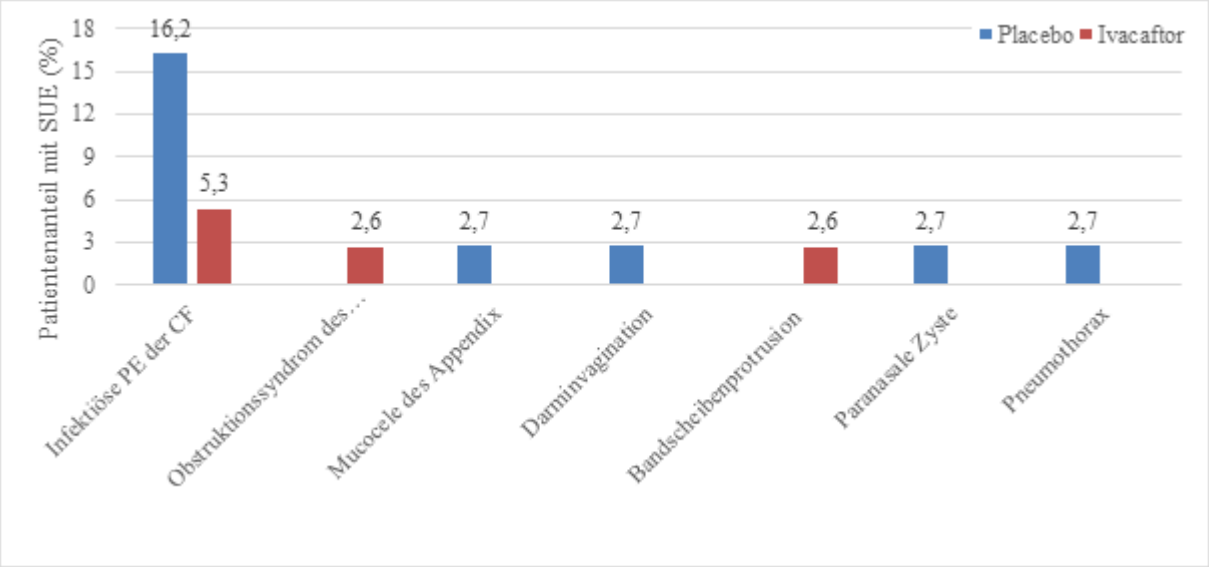


Abbildung 21: Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 8 (Safety Set)

Die Tatsache, dass gerade unter der Behandlung mit dem aktiven Wirkstoff (Ivacaftor) weniger unerwünschte Ereignisse auftraten als unter Placebo, kann damit zusammenzuhängen, dass Ivacaftor den Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung mildert, denn die mit der Lungenerkrankung gekoppelten Endpunkte (FEV_1%, pulmonale Exazerbationen, Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R) erfuhren mittels Ivacaftor eine signifikante Verbesserung.

Insgesamt ist die Behandlung mit Ivacaftor gut verträglich, und es wurden keine Sicherheitsbedenken laut.

Der Zusatznutzen von Ivacaftor nach Subgruppen

Obwohl keine robusten Trends zu maßgeblichen Differenzen zwischen den folgenden Subgruppen nachgewiesen wurden, konnten folgende Unterschiede beobachtet werden (Abschnitt 4.3.1.3.11):

- Im Vergleich zu älteren Patienten zeigten Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) einen kleineren, jedoch klinisch signifikanten, Behandlungseffekt bezüglich des FEV_1% sowie einen größeren Unterschied bezüglich des BMI. Dies ist möglicherweise mit der weniger ausgeprägten Lungenerkrankung im jüngeren Alter zu erklären.
- Patienten mit einem FEV_1 >90% zu Studienbeginn zeigten eine positive Reaktion auf die Behandlung mit Ivacaftor bezüglich des FEV_1% (p=0,0067).
- Patienten aus Europa zeigten in dieser Studie größere Behandlungseffekte als Patienten aus Nordamerika; alle Behandlungseffekte waren jedoch über beide geografischen Regionen hinweg statistisch signifikant (p<0,05).
- Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigten einen größeren Behandlungseffekt zugunsten von Ivacaftor bezüglich des BMI, des altersabhängigen z-Werts des BMI sowie der Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.

Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ivacaftor bei der Behandlung der zystischen Fibrose

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine Krankheit mit chronisch degenerativen Komplikationen und einer hohen Mortalität im jungen Alter [4, 64]. Der Fokus verfügbarer Therapien bei CF liegt in der Kontrolle der Konsequenzen aus einer verringerten CFTR-Funktion. Zwar ist es aufgrund der allmählich besseren Verfügbarkeit von Therapien der mit CF assoziierten Lungenerkrankung gelungen, das Patientenüberleben zu verlängern, dies geht allerdings mit einer hohen Belastung der Patienten einher. Vergleichsweise wenige der international empfohlenen pharmakologischen Therapieoptionen verfügen über eine Zulassung für CF, und keine davon wirkt auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins, welcher der Pathophysiologie der Erkrankung zugrunde liegt [65].

Im Gegensatz dazu setzt die Behandlung mit Ivacaftor bei dieser Fehlfunktion an und führt zu einer breiten Palette von erheblichen Vorteilen für Patienten mit Gatingmutationen im CFTR-Gen. Die Phase-III-Studie VX12-770-111 zeigt die systemischen Wirkungen von Ivacaftor auf, darunter substanzielle und dauerhafte Verbesserungen pulmonaler und extrapulmonaler Parameter und eine korrespondierende beträchtliche Verbesserung der CFTR-Funktion. Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit Ivacaftor wurde anhand von unerwünschten Ereignissen charakterisiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse war leicht bis moderat, ohne zum Abbruch der Therapie zu führen. Es wurden keine Toxizitäten identifiziert, welche die Behandlung hätten einschränken können.

Der Großteil der in die Studie VX12-770-111 eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Abstammung (74-95%), d.h. es ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Fazit

- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care*.

- Bei Patienten mit CF im Alter von 6 Jahren und älter führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV_1%) im Vergleich zur alleinigen *Best Supportive Care.* FEV_1% ist auch ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF.

- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des altersentsprechenden Gewichts gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* und zeigt somit bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.

- Es ist aufgrund der signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion und der Gewichtszunahme von einer Verbesserung der Morbiditätsrisiken unter der Therapie mit Ivacaftor im Vergleich mit *Best Supportive Care* auszugehen. Dies sollte auch die Mortalität positiv beeinflussen.

- Die geringe Inzidenz unerwünschter Ereignisse sowie das Ausbleiben von Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor zeigt die Verträglichkeit der Therapie mit Ivacaftor im Dosierungsregime von zweimal täglich 150 mg im Zeitraum von 8 Wochen.

- Der Behandlungseffekt für alle Endpunkte wurde in den Subgruppenanalysen bestätigt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass Ivacaftor bei bestimmten Patientengruppen nicht wirksam sein könnte.

Aus diesen Gründen wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* im Rahmen dieses Nutzendossiers insgesamt als **beträchtlich** quantifiziert.

Der Zusatznutzen für Ivacaftor gilt aufgrund des Orphan Drug-Status als belegt. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX12-770-111 die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen ausreicht. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥6 Jahren mit einer der folgenden Gatingmutationen im CFTR-Gen:, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	**Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[14], Molenberghs 2010[15]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[16]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten

[14] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[15] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[16] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[17]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

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

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV_1) als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

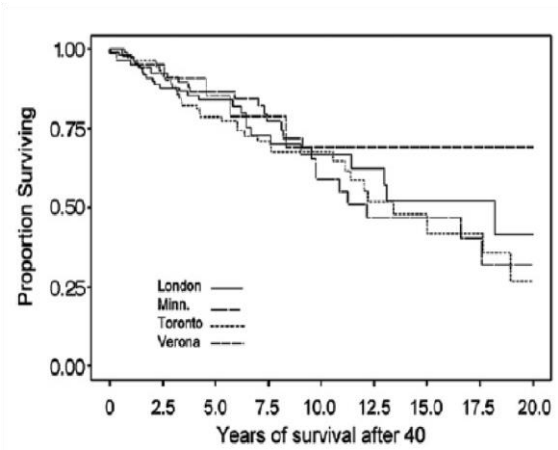


Abbildung 22: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierten Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen der eingesetzten Therapie und der Patientensterblichkeit herstellen [66]. Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien nicht praktisch realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus 4 der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Vereinigte Staaten), Toronto (Canada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren [67] und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 22). Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75% und streute deutlich zwischen den Zentren. Der Prozentsatz an ΔF508 homozygoten Patienten schwankte zwischen 47% (London), 45% (Minneapolis), 26% (Toronto) und 9% (Verona). In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da die Wirksamkeit nur bei Patienten mit Gatingmutationen belegt ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2-1,6%/Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre der Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich [68]. Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert [3, 68]. Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen [69]. Ebenso wird das FEV_1 in internationalen *Health Technology Assessment*-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen [70]. Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten wird das FEV_1 im Allgemeinen mithilfe der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte normalisiert und als prozentualer Anteil desselben formuliert (FEV_1%) [3].

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde das FEV_1% als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert [67]. Abbildung 23 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV_1%.

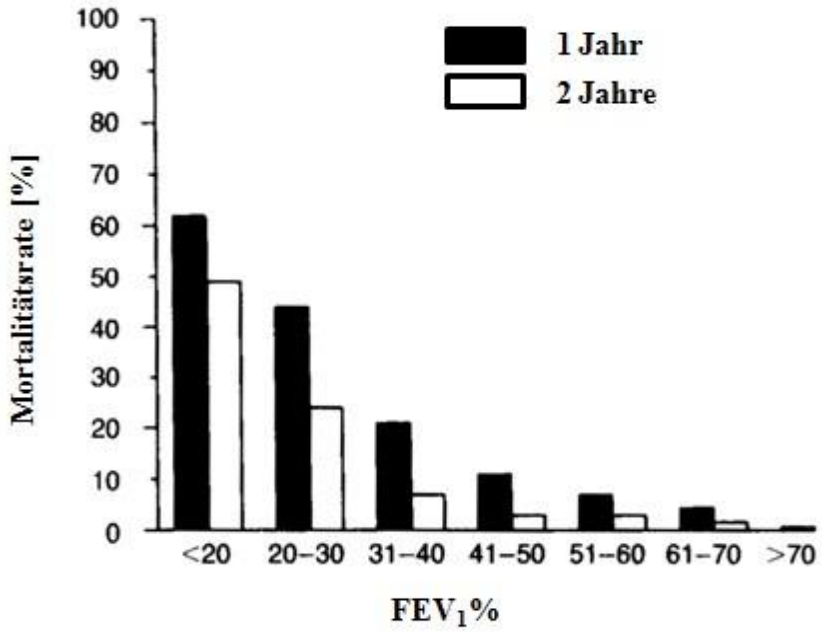


Abbildung 23: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV_1%

Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen FEV_1% und der Mortalität (β=-0,061, $p<0,001$). Bei einem FEV_1% <30% des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt [71]. Die Eignung des FEV_1% als Prädiktor wurde sowohl von Davis et al. (1997) als auch von Hayllar et al. (1997) im Rahmen unterschiedlicher prädiktiver Modelle verifiziert [66, 72]**.**

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV_1% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV_1% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte [59].

Das von Kerem et al. im Jahr 1992 aufgestellte Modell wurde fast 10 Jahre später einer erneuten Prüfung unterzogen, korrigiert und in ein erweitertes Modell umgewandelt und dieses validiert. In diesem wurden anhand der Datensätze von 11.630 Patienten zwar 7 weitere prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter das Alter, Geschlecht und der z-Wert des altersabhängigen Gewichts), das FEV_1% verblieb jedoch weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität [73]. Auch Schluchter et al. (2002) zeigten, dass sich das Überleben von CF-Patienten anhand des FEV_1% vorhersagen lässt und verwendeten dazu ein logarithmisches Modell mit Zufallseffekten [74]. Die Eignung des FEV_1% als Modellparameter für die Überlebensrate bei

CF wurde kürzlich erneut von Buzetti et al. (2012) in der italienischen CF-Population bestätigt: In einer retrospektiven Studie an 945 Patienten wurde das FEV_1% (neben Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* und pulmonalen Exazerbationen) als hochsignifikanter Prädiktor der 5-Jahres Überlebensrate identifiziert [75].

Tabelle 4-68: Modelle mit FEV_1% als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Studie	**Modelltyp**	**FEV_1%-Parameter**	**Korrelationsstärke**
Kerem et al. 1992	Multivariate Cox-Regression	RR = 2,0	p<0,001
Davis et al. 1997	Lineare Regression	β = -0.21	p<0,001
Hayllar et al. 1997	Multivariate Cox-Regression	RR = 0.943	p<0,001
Liou et al. 2001	Logistische Regression	β = 0.038, OR=1,04	p>0,54*
Schluchter et al. 2002	Log-Normalmodell	β = 0.53	p<0,0001
Buzetti et al. 2012	Logistische Regression	OR = 1,08	p<0,0001

RR = *Relative Risk*, OR = *Odds Ratio*, β = Korrelationskoeffizient

*Hosmer-Lemeshow p-Wert (ein p-Wert >0,05 zeigt, dass Modellergebnisse und das beobachtete Überleben übereinstimmen und das Modell somit extern validiert ist (Hosmer, 1989))

Tabelle 4-68 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Modelle, mithilfe derer FEV_1% als Prädiktor für das Überleben oder die Mortalität bei CF identifiziert wurde. Diese zeigten eine signifikante Korrelation von FEV_1% mit der Patientensterblichkeit auf und bekräftigen die Verwendung des FEV_1% als Surrogatparameter für die Mortalität bei CF, entweder alleine oder zusammen mit anderen assoziierten Parametern. Auf Grundlage dieser Modelle wurde in zahlreichen retrospektiven und prospektiven interventionellen Studien das FEV_1% als Prädiktor für die Bestimmung des Schweregrades der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und Mortalität sowie zur Untersuchung der Wirksamkeit symptomatischer Therapien der CF verwendet [44, 59, 60, 76-83]. Allein das Modell von Liou et al. (2001) wird in über 40 Publikationen zur Untersuchung von Risikofaktoren für den Tod von CF-Patienten zitiert. FEV_1% ist als Surrogat für das Überleben von CF-Patienten und zudem als ein vom Stadium der Lungenerkrankung unabhängiger Prädiktor für die Aggressivität und den Verlauf der CF akzeptiert [84].

Die allgemeine Akzeptanz des FEV_1% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wieder. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV_1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt [3]. Zudem verweisen diese Richtlinien darauf, die Veränderung des Körpergewichts als supportiven Parameter aufzunehmen.

Das Gewicht als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Bei CF-Patienten mit schlechter Lungenfunktion ist die Nahrungsaufnahme aufgrund von krankheits- und entzündungsbedingter Appetitlosigkeit häufig vermindert, manchmal zusätzlich verstärkt durch einen relevanten kutanen Salzverlust mit chronisch hypochlorämischer Alkalose [85]. Weiterhin besteht bei 85-90% der an CF leidenden Patienten von Geburt an eine exokrine Pankreasinsuffizienz [86, 87]. Damit assoziierte Symptome sind Steatorrhoe, Diarrhoe, Malabsorption fettlöslicher Vitamine und Wachstumsstörungen [88]. Die Pankreasinsuffizienz lässt sich nur bei optimaler Enzymsubstitution kompensieren und führt anderenfalls zu enteralen Energieverlusten [89]. Mit zunehmendem Lebensalter tritt eine endokrine Pankreasinsuffizienz mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus hinzu, was zusätzlich zu Energieverlusten über die Nieren in Form von Glucose führt, bei nicht immer einfacher Einstellung mit Insulin und anderen Antidiabetika [90].

Zusätzliche krankheitsbedingte Belastungs- und psychosoziale Stressfaktoren sind ebenfalls oft mit einer verminderten Nahrungszufuhr gekoppelt. Dieser Umstand wird durch den auch in Ruhe meist deutlich erhöhten Energieverbrauch der CF-Patienten gegenüber Gesunden noch verschärft [91, 92]. Der erhöhte Energiebedarf ist eine Konsequenz der vermehrten Atemarbeit bei massiver chronischer Überblähung und Bronchoobstruktion, der Produktion von purulentem Sputum bei Bronchiektasen (bis zu mehreren hundert Gramm pro Tag), der ubiquitären pulmonalen Inflammationsprozesse und der vermehrten Pumparbeit bei Insuffizienz der Atempumpe und sekundärem pulmonalen Hypertonus. Indiz dafür ist eine negative Korrelation zwischen Energieverbrauch und Lungenfunktion, gemessen als forcierte Vitalkapazität (engl. *Forced Vital Capacity*, FVC) oder FEV_1% [93].

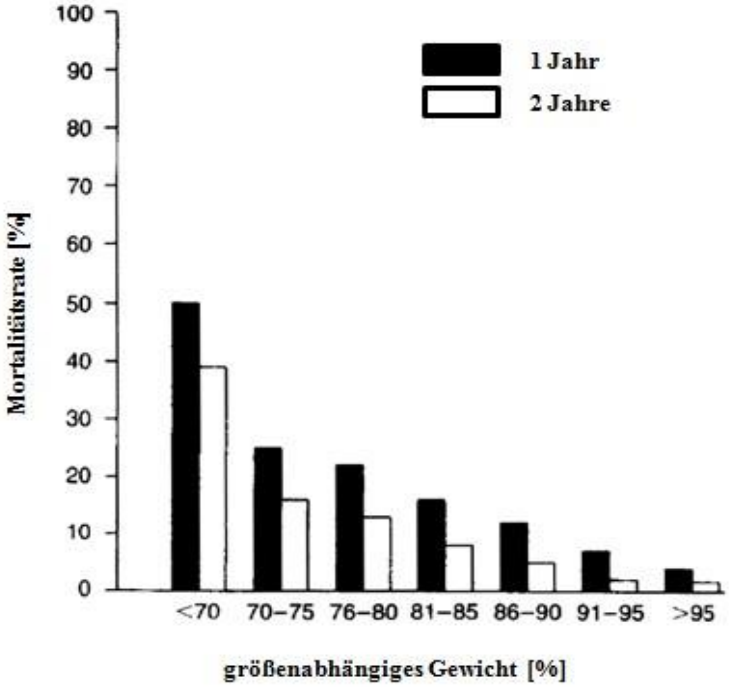


Abbildung 24: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom größenabhängigen Gewicht

Abbildung 24 zeigt die von Kerem et al. (1992) ermittelten 1- und 2-Jahresmortalitätsraten in Relation zum jeweiligen Anteil des größenabhängigen Standardgewichts [71]. Aus diesem Zusammenspiel ließ sich eine signifikante negative Korrelation zwischen diesen Parametern ableiten (β=-0,07, p<0,001). Im Modell zur Vorhersage des 5-Jahres-Überlebens von Liou et al. (2001) stellte sich der Ernährungsstatus, ausgedrückt als z-Wert des altersabhängigen Gewichts gemäß der damals vom *National Center for Health Statistics* ermittelten Wachstumstabellen des *Centers for Disease Control and Prevention* der USA, als signifikanter Prädiktor für das Langzeitüberleben heraus [73]. Auch in anderen retrospektiven Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht und einer CF-assoziierten Verschlechterung der Lungenfunktion nachgewiesen werden [84, 94-96]. Umgekehrt geht aus Longitudinalstudien hervor, dass eine Verbesserung der Nahrungsaufnahme zu einer Verzögerung der Verschlechterung bezüglich der Lungenfunktion führen kann [97, 98]. An 6.835 CF-Patienten aus dem deutschen Register von 1995 bis 2006 konnten Stern et al. klar zeigen, dass ein niedriger BMI (<19kg/m^2) und ein niedriges FEV_1 (<80% des Solls) mit höherer Mortalität korrelierte [99].

Sharma et al. wiesen im Jahr 2001 erstmals nach, dass ein zu geringes Gewicht bei Mukoviszidose einen von der Lungenfunktion unabhängigen, eigenständigen Mortalitätsprädiktor darstellt [100]. Auch im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Kohortenstudie an 1.517 Patienten aus Großbritannien wurde festgestellt, dass ein höheres Gewicht in Form des BMI mit einem geringeren Mortalitätsrisiko (*Odds Ratio* = 3,94) verbunden ist [101]. Analog zu den Beschränkungen der Durchführbarkeit von

randomisierten kontrollierten Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Lungenfunktion und der Mortalität, lassen sich diese auch zur Untersuchung der Assoziation von Gewicht und Mortalität praktisch nicht durchführen.

In einem von der *European Cystic Fibrosis Society* veröffentlichten Konsensuspapier wurde jedoch bestätigt, dass viele an CF leidende Patienten untergewichtig sind, und dass dies mit einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung und einer verminderten Lebenserwartung gekoppelt ist [102]. Es wird entsprechend empfohlen, ein Untergewicht anzunehmen, wenn ein Patient weniger als 90% des Normwertes für das Gewicht aufweist. Für klinische Studien soll bei Kindern das Gewicht als geschlechtsspezifische und altersabhängige z-Werte erhoben werden [102]. Therapeutische Interventionen mit dem Ziel der Verbesserung der Ernährungssituation bei Patienten mit CF bestehen in der Aufnahme hochkalorischer Nahrung (110-200% des Bedarfs von gesunden Patienten), der Supplementierung fettlöslicher Vitamine und einer optimierten Enzymersatztherapie bei Patienten mit CF-bedingter Pankreasinsuffizienz [103]. Die oftmals persistierende intestinale Malabsorption wird, wie neuere Untersuchungen zeigen, durch eine bei den meisten CF-Patienten nachweisbare erheblich ausgeprägte Schleimhautpathologie im Dünndarm erklärt [104]. Hohe Calprotectin-Spiegel belegen mukosale Entzündungsreaktionen ebenso wie die direkt mittels Kapselendoskopie nachweisbaren Inflammationen. Als ursächlich für all dies wird die Expression von CFTR im gesamten Magendarmtrakt angesehen [104]. Daher sind dringend Therapien gesucht, die nicht nur symptomatisch an den Folgen, wie der Inflammationsreaktion angreifen, sondern direkt am defekten Chloridkanal CFTR, um so dessen Dysfunktion an allen Zellen, die von seinem Funktionieren abhängig sind, zu korrigieren.

Daher ist es wahrscheinlich, dass Therapien, wie z. B. Ivacaftor, die systemisch wirken, auch an diesem Endorgan therapeutisch angreifen können.

Fazit

Nach Beurteilung der in den vorausgehenden Abschnitten beschriebenen Studienlage, unter Berücksichtigung der relevanten Leitlinien und im Einklang mit den Vorgaben der EMA wurde in der Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ivacaftor die absolute Veränderung des Anteils FEV_1% am erwarteten Normalwert in Prozent als primärer Endpunkt für die Bestimmung des therapeutischen Effekts auf das Ausmaß der mit der CF assoziierten Lungenerkrankung gewählt. Wie beschrieben steht dieser Parameter in direkter Korrelation mit dem Krankheitsverlauf und stellt den **stärksten klinischen Prädiktor für die Mortalität bei CF dar.**

Als supportiver Endpunkt wurde unter anderem die Veränderung des Körpergewichts als Indikator für den Ernährungsstatus der Studienteilnehmer herangezogen. Dies entspricht nicht nur den Empfehlungen der EMA, sondern bietet sich bei der Beurteilung einer systemischen Medikation, die an der primären Krankheitsursache eingreift, als sinnvoller Parameter zur Beurteilung der patientenrelevanten körperlichen Gesamtsituation an: Eine verbesserte Funktion des CFTR-Proteins durch Ivacaftor wirkt sich positiv auf den Gastrointestinaltrakt aus, verbessert die Verdauung und führt damit zu einer Gewichtsnormalisierung.

Modellierung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose und einer Gatingmutation unter Ivacaftor

Eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts von Ivacaftor auf die mit CF assoziierte Mortalität ist nicht möglich, da sich langjährige prospektive Studien zur Patientensterblichkeit neben ethischen Bedenken aufgrund der Seltenheit der Erkrankung insbesondere der nicht-G551D-Gatingmutationen praktisch nicht realisieren lassen. Daher wurde ein mathematisches Modell entwickelt, welches auf einem früheren Modell basiert [73], dann aber mit deutschen Registerdaten von 6.835 Patienten modifiziert und damit an die Situation der Patienten mit CF in Deutschland angepasst wurde. Mit Hilfe dieses Modells wurde der zu erwartende Einfluss der therapeutischen Effekte von Ivacaftor eingeschätzt. Im Ergebnis zeigte sich eine Verdoppelung der verbleibenden Lebenserwartung mit Ivacaftor vs. BSC, d.h. ein Überlebensvorteil von 22,7 Jahren.

Dieses Modell basiert auf den Ergebnissen der Studien bei Patienten mit der G551D-Gatingmutation. Aufgrund der pathophysiologischen und klinischen Homogenität der zugelassenen Gatingmutationen (siehe auch Abschnitt 4.2.2) ist zu erwarten, dass diese Ergebnisse auch auf die weiteren zugelassenen Gatingmutationen zutreffen. Eine detaillierte Beschreibung des Modells und seiner Ergebnisse ist im Modul 4 des Nutzendossiers zu Ivacaftor bei G551D-Gatingmutationen enthalten [19].

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie VX12-770-111

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01614470 [48, 105]

Titel (Studienbericht): Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation (KONNECTION) [52]

4.7 Referenzliste

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

1. Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Kading M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(6):599-603.

2. Hubert D, David V, Rault G, Dominique S, Mély L, Danner-Boucher L, et al. North American Cystic Fibrosis Conference Poster Abstracts - Ivacaftor in French patients with cystic fibrosis and a G551D mutation. 2013. p. 286.

3. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Committee for Medicinal Products for Human Use G, editor. 2008.

4. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. 2002;8(1):50-9.

5. Vertex Pharmaceuticals I. Fachinformation Kalydeco 2014. Available from: http://www.fachinfo.de/suche/fi/014527.

6. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK 2011 [07.08.2014]. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD_Standards_of_Care_Dec_11.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2012.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Ivacaftor (2012-B-020). 2012.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Lumacaftor (2012-B-050). 2012.

10. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. International journal of surgery. 2011;9(8):672-7.

11. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, P De, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. The New England journal of medicine [Internet]. 2011; 365(18):[1663-72 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/406/CN-00804406/frame.html.

12. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. American journal of respiratory and critical care medicine [Internet]. 2013; 187(11):[1219-25 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/743/CN-00869743/frame.html.

13. CFF and Johns Hopkins Hospital. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) Database 2014 [cited 2014 16.01.2014]. Available from: http://www.cftr2.org.

14. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco) - Clinical Overview, CTD Section 2.5. 2013.

15. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012.

16. Committee for Medicinal Products for Human Use. Scientific Advice on Product VX-770, Follow-Up Protocol Assistance, Procedure No. EMEA/H/SA/1448/2/FU/1/2011/PA/II. 2011.

17. Committee for Medicinal Products for Human Use. Co-Rapporteur extension of indication variation assessment report on Kalydeco (Ivacaftor), Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/009. 2013.

18. Committee for Medicinal Products for Human Use. Rapporteur clinical critical assessment report on Kalydeco (Ivacaftor), Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/009. 2013.

19. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivacaftor (Kalydeco™), Modul 4A: Zystische Fibrose. 2012.

20. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2009;44(8):784-92.

21. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest. 2007;132(1):231-7.

22. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8(2):91-6.

23. Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G. Employment in adults with cystic fibrosis. Occupational medicine (Oxford, England). 2014;64(2):87-94.

24. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 1998;4(6):326-31.

25. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(4):378-86.

26. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. Paediatric respiratory reviews. 2008;9(3):220-32.

27. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. Chest. 2009;135(5):1223-32.

28. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. BMC pulmonary medicine. 2014;14:26.

29. Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. Revista portuguesa de pneumologia. 2013;19(1):1-6.

30. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. Health and quality of life outcomes. 2009;7:97.

31. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. Physiotherapy theory and practice. 2011;27(8):548-56.

32. 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):1610-8.

33. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. Chest. 2005;128(4):2347-54.

34. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. Journal of pediatric psychology. 2003;28(8):535-45.

35. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;152(3):1107-36.

36. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(1):179-87.

37. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatric pulmonology. 1993;15(2):75-88.

38. Centers for Disease Control and Prevention. Z-score Data Files 2009 [cited 2014 26.02.]. Available from: http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore.htm.

39. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. Pediatric pulmonology. 2010;45(6):569-77.

40. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2013;22(129):205-16.

41. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.

42. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PloS one. 2013;8(4):e62917.

43. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Molken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2010;5:435-44.

44. 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. The New England journal of medicine. 1994;331(10):637-42.

45. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;178(9):921-8.

46. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie 2013 [07.08.2014]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023lS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07.pdf.

47. Vertex Pharmaceuticals. Datenbankauszug: Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Ivacaftor (VX-770). 2014.

48. Clinicaltrials.gov. NCT01614470 - Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation (KONNECTION). 2014.

49. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000388-26 - A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation (VX12-770-111). 2012.

50. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT01614470 - A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation (VX12-770-111). 2014.

51. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2012-000388-26-BE - A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation (VX12-770-111). 2012.

52. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report (Protocol VX12-770-111) - A Phase 3, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D-CFTR Gating Mutation. 2013.

53. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. The New England journal of medicine. 2010;363(21):1991-2003.

54. Altes TA, Johnson MA, Miller GW, Flors L. Hyperpolarized Gas MRI of Ivacaftor Therapy in Persons With Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. 2012.

55. Vertex Pharmaceuticals. Description of the Method for Generating the Randomization Sequence for study VX12-770-111 2012.

56. Vertex Pharmaceuticals. Calculation of odds ratio, relative risk and absolute risk reduction for 2x2 cross-over trial (Study VX12-770-111). 2014.

57. Vertex Pharmaceuticals. Post hoc-Analysen dichotomer Endpunkte. 2014.

58. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2008;31(2):416-69.

59. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 1995;332(13):848-54.

60. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003;290(13):1749-56.

61. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2010;303(17):1707-15.

62. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2011;17(6):442-7.

63. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2004;38(3):204-9.

64. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa 2013 [07.08.2014]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-022l_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06_01.pdf.

65. Davies JC, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. Proceedings of the American Thoracic Society. 2010;7(6):408-14.

66. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatric research. 1997;41(2):161-5.

67. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2008;7(6):537-42.

68. Sens B, Stern M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.

69. Vogelmeier C, Buhl R, Criee CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin]. Pneumologie. 2007;61(5):e1-40.

70. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.

71. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 1992;326(18):1187-91.

72. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. Thorax. 1997;52(4):313-7.

73. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. American journal of epidemiology. 2001;153(4):345-52.

74. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. Statistics in medicine. 2002;21(9):1271-87.

75. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(1):24-9.

76. Elkins MR, Bye PT. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2006;12(6):445-52.

77. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 2006;354(3):229-40.

78. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet. 2002;360(9338):978-84.

79. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. The Journal of pediatrics. 2007;151(3):249-54.

80. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. Pediatric pulmonology. 2004;38(4):314-20.

81. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. The Journal of pediatrics. 2001;139(6):813-20.

82. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. The New England journal of medicine. 1999;340(1):23-30.

83. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax. 2002;57(3):212-6.

84. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR. Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8 Suppl 1:S15-9.

85. Müller F-M. Schwerpunkt - die kranke Lunge2003 03.08.2012. Available from: http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kinderklinik/pdf_downloads/Mukoviszidose.pdf.

86. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1996;154(5):1229-56.

87. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. The American journal of gastroenterology. 2000;95(8):1932-8.

88. Heubi JE. Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis Patients2007 03.04.2012. Available from: http://www.touchbriefings.com/pdf/2901/heubi.pdf.

89. Wächtershäuser A, Bargon JG, Stein J. Ernährung bei Mukoviszidose. Ernährungs-Umschau. 2002;49(10):380-5.

90. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz 2011 [07.08.2014]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-020l_S1_Mukoviszidose_Ern%C3%A4hrung_exokrine_Pankreasinsuffizienz_2011-05.pdf.

91. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. Nutrition. 2001;17(1):22-5.

92. Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 1987;111(4):496-500.

93. Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2002;1(3):131-6.

94. Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2007;42(6):525-32.

95. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2003;142(6):624-30.

96. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. Thorax. 2002;57(7):596-601.

97. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2003;112(3 Pt 1):588-92.

98. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. The Journal of pediatrics. 2000;137(3):374-80.

99. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment G. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2008;31(1):29-35.

100. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746-50.

101. Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth A. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? Chest. 2012.

102. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2002;1(2):51-75.

103. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on G, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. Journal of the American Dietetic Association. 2008;108(5):832-9.

104. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2010;51(3):304-8.

105. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT01614470 - A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation. 2014.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte, kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	21.08.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search randomized controlled trial[Publication Type]	370.686
2	Search controlled clinical trial[Publication Type]	87.712
3	Search random*[Title/Abstract]	729.321
4	Search placebo[Title/Abstract]	159.680
5	Search clinical trials as topic [mesh:noexp]	168.359
6	Search randomly[Title/Abstract]	219.071
7	Search trial[Title]	128.987
8	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	1.094.582
9	Search (animals [mh] NOT humans [mh])	3.919.095
10	Search (#8 NOT #9)	1.001.748
11	Search ivacaftor	119
12	Search kalydeco	85
13	Search vx-770	96
14	Search vx770	0
15	Search (#11 OR #12 OR #13 OR #14)	124
16	Search (#10 AND #15)	23

Datenbankname	COCHRANE
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	21.08.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"randomized controlled trial":pt (Word variations have been searched)	348.306
2	"placebo":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139.590
3	ivacaftor	34
4	kalydeco	2
5	vx-770	25
6	#3 OR #4 OR #5	54
7	#1 AND #2 AND #6	5

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI Datenbankrecherche	
Datum der Suche	21.08.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Sprache: Deutsch, Englisch Allgemeine Konzepte: Mensch	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	EM74	24.912.741
2	FT=ivacaftor	399
3	FT=kalydeco	83
4	FT=vx-770	200
5	FT=vx770	1
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	464
7	FT=rand? controlled trial	386.649
8	6 AND 7	39
9	FT=placebo	303.074
10	8 AND 9	24

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, weil der Vergleich gegen Ivacaftor anhand der *Best Supportive Care* vorgenommen wurde. Diese besteht in keiner spezifischen, einzelnen Therapie, sondern in einer individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmten Kombination von (z. T. für die CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch viskösen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde bereits eine geeignete Studie identifiziert, die einen **direkten** Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es erfolgte keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien, da im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bereits eine geeignete Studie identifiziert wurde, die einen direkten Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Jegliche nicht randomisierten vergleichenden Studien hätten einen geringeren Evidenzgrad für den Vergleich zwischen Ivacaftor und der BSC zur Folge gehabt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es erfolgte keine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.08.2014
Suchstrategie	randomized OR randomised | Closed Studies | Interventional Studies | cystic fibrosis | ivacaftor OR kalydeco OR vx-770 | Phase 2, 3, 4
Treffer	13

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	21.08.2014
Suchstrategie	Trial Status: Completed OR Ongoing, Gender: Both, IMP with orphan designation in the indication: YES Orphan Designation Number: EU/3/08/556
Treffer	12

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	21.08.2014
Suchstrategie	(((FT=ivacaftor OR FT=kalydeco) OR FT=vx-770) OR FT=vx770) AND (GIPHASTWO="1" OR GIPHASTHR="1" OR GIPHASFOU="1") AND (GICON="1" OR GIRAN="1" OR GIDOUBL="1") AND (PTSUET="1" OR PTSCHI="1" OR PTSADO="1" OR PTSADU="1" OR PTSELD="1") AND (PTSGENM="1" OR PTSGENF="1") AND (PTSPAT="1")
Treffer	8

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	21.08.2014
Suchstrategie	ivacaftor and rand* and "cystic fibrosis" and mutation or kalydeco and rand* and "cystic fibrosis" and mutation or vx-770 and rand* and "cystic fibrosis" and mutation or ivacaftor and rand* and "cystic fibrosis" and mutation or kalydeco and rand* and "cystic fibrosis" and mutation or and vx-770 and rand* and "cystic fibrosis" and mutation
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, weil der Vergleich gegen Ivacaftor anhand der *Best Supportive Care* vorgenommen wurde. Diese besteht in keiner spezifischen, einzelnen Therapie, sondern in einer individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmten Kombination von (z. T. für die CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch viskösen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde bereits eine geeignete Studie identifiziert, die einen **direkten** Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es erfolgte keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien, da im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bereits eine geeignete Studie identifiziert wurde, die einen direkten Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Jegliche nicht randomisierten vergleichenden Studien hätten einen geringeren Evidenzgrad für den Vergleich zwischen Ivacaftor und der BSC zur Folge gehabt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es erfolgte keine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen konnte für die meisten Quellen ohne Einsicht in die Volltexte anhand der Titel und/oder Abstracts eindeutig vorgenommen werden. Es erfolgte eine Sichtung der Volltexte folgender Quellen:

Zitat-Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	Personalized medicine comes to cystic fibrosis. American journal of medical genetics Part A. 2012;158a(2):viii-ix.	Unpassende Studienpopulation (Patienten mit der G551D-Mutation)
02	Cada DJ, Levien LL, Baker DE. Formulary Drug Reviews - Ticagrelor. Hospital Pharmacy. 2012;47(1):47-56.	Unpassende Intervention (Ticagrelor)
03	Goss CH, Ratjen F. Update in cystic fibrosis 2012. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(9):915-9.	Unpassender Publikationstyp (Review)
04	Ivacaftor. Australian Prescriber. 2014;37(2).	Unpassender Publikationstyp (Review) Unpassende Studienpopulation (Patienten mit der G551D-Mutation)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, weil der Vergleich gegen Ivacaftor anhand der *Best Supportive Care* vorgenommen wurde. Diese besteht in keiner spezifischen, einzelnen Therapie, sondern in einer individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmten Kombination von (z. T. für die CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie

Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch viskösen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde bereits eine geeignete Studie identifiziert, die einen **direkten** Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es erfolgte keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien, da im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bereits eine geeignete Studie identifiziert wurde, die einen direkten Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Jegliche nicht randomisierten vergleichenden Studien hätten einen geringeren Evidenzgrad für den Vergleich zwischen Ivacaftor und der BSC zur Folge gehabt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es erfolgte keine Suche nach weiteren Untersuchungen.

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

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

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

Studienbezeichnung	Registernummern	Ausschlussgrund
VX06-770-101	NCT00457821 [24, 41]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich G551D-CFTR-Mutation)
VX08-770-102	EUCTR2008-007416-15 [2, 22, 40] NCT00909532 [12]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich G551D-CFTR-Mutation)
VX08-770-103	EUCTR2008-007479-26 [3, 21, 39] NCT00909727 [11]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich G551D-CFTR-Mutation)
VX08-770-104	NCT00953706 [1, 29]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich F508del-CFTR-Mutation)
VX08-770-105	EUCTR2009-012997-11 [30]	Unpassender Studientyp (keine RCT, keine Vergleichsintervention)
VX09-809-102	NCT01225211 [25] EUCTR2010-020413-90 [18, 31]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich F508del-CFTR-Mutation) Unpassende Fragestellung (Kombinationstherapie mit Lumacaftor)
VX10-770-106	EUCTR2010-020546-96 [4, 32] NCT01262352 [26]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich G551D-CFTR-Mutation)
VX11-661-101	NCT01531673 [27] EUCTR2011-003821-93 [17, 33]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich F508del-CFTR-Mutation) Unpassende Fragestellung (Kombinationstherapie mit VX-661)
VX11-770-108	EUCTR2012-000204-15 [35]	Unpassende Studienpopulation

		(Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren) Unpassender Studientyp (keine RCT, keine Vergleichsintervention)
VX11-770-109	EUCTR2012-000386-20 [36]	Unpassender Studientyp (keine RCT, keine Vergleichsintervention)
VX11-770-110	EUCTR2012-000387-19 [6, 23] NCT01614457 [5, 14]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich R117H-CFTR-Mutation)
VX12-770-112	EUCTR2012-000389-39 [34]	Unpassender Studientyp (keine RCT, keine Vergleichsintervention) Laufende Studie ohne Ergebnisse
VX12-770-113	NCT01685801 [28]	Unpassende Patientenpopulation (Ausschluss von Patienten mit den CFTR-Mutationen G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P und G1349D)
VX12-809-103	EUCTR2012-003989-40 [8, 20] NCT01807923 [9, 13]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich F508del-CFTR-Mutation)
VX12-809-104	EUCTR2012-003990-24 [7, 19] NCT01807949 [10, 16]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich F508del-CFTR-Mutation)
VX12-809-105	NCT01931839 [15] EUCTR2013-000604-41 [37]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich F508del-CFTR-Mutation) Unpassende Fragestellung (Kombinationstherapie mit Lumacaftor)
VX13-661-103	NCT02070744 [38]	Unpassende Patientenpopulation (lediglich F508del-CFTR-Mutation) Unpassende Fragestellung (Therapie mit VX-661)

1. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT00953706 - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (VX08-770-104). 2009.

2. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2008-007416-15-IE - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - STRIVE (VX08-770-102). 2009.
3. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2008-007479-26-IE - A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - ENVISION (VX08-770-103). 2009.
4. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2010-020546-96-GB - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90% Predicted (VX10-770-106). 2010.
5. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT01614457 - 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 (VX11-770-110). 2012.
6. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2012-000387-19-GB - 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 (VX11-770-110). 2012.
7. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2012-003990-24-DE - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation (VX12-809-104). 2013.
8. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2012-003989-40-SE - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR (VX12-809-103). 2013.
9. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT01807923 - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation (VX12-809-103). 2013.
10. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT01807949 - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation (VX12-809-104). 2013.
11. Clinicaltrials.gov. NCT00909727 - Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation (ENVISION). 2012.

12. Clinicaltrials.gov. NCT00909532 - Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation (STRIVE). 2013.
13. Clinicaltrials.gov. NCT01807923 - A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (TRAFFIC). 2014.
14. Clinicaltrials.gov. NCT01614457 - Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation (KONDUCT). 2014.
15. Clinicaltrials.gov. NCT01931839 - A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. 2014.
16. Clinicaltrials.gov. NCT01807949 - A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (TRANSPORT). 2014.
17. PharmNet.Bund. EudraCT 2011-003821-93 - A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. 2013.
18. PharmNet.Bund. EudraCT 2010-020413-90 - A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation 2011.
19. PharmNet.Bund. EudraCT 2012-003990-24 - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation (VX12-809-104). 2013.
20. PharmNet.Bund. EudraCT 2012-003989-40 - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation (VX12-809-103). 2013.
21. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2008-007479-26 - A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation (VX08-770-103). 2009.
22. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2008-007416-15 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation (VX08-770-102). 2009.
23. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000387-19 - 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 (VX11-770-110). 2012.

24. Clinicaltrials.gov. NCT00457821 - Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis. 2012.
25. Clinicaltrials.gov. NCT01225211 - Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2014
26. Clinicaltrials.gov. NCT01262352 - Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. 2013.
27. Clinicaltrials.gov. NCT01531673 - Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation. 2014.
28. Clinicaltrials.gov. NCT01685801 - Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function. 2013.
29. Clincaltrials.gov. NCT00953706 - Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (DISCOVER). 2014.
30. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2009-012997-11 - An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis. 2010.
31. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2010-020413-90 - A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2010.
32. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2010-020546-96 - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90% Predicted. 2010.
33. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2011-003821-93 - A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. 2012.
34. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000389-39 - A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. 2012.
35. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000204-15 - 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. 2013.
36. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2012-000386-20 - A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation. 2013.

37. PharmNet.Bund. EudraCT 2013-000604-41 - A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2013.
38. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02070744 - A Phase 2, Randomized, Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 in Combination With Ivacaftor for 12 Weeks in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. 2014.
39. PharmNet.Bund. EudraCT 2008-007479-26 - A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation (VX08-770-103). 2009.
40. PharmNet.Bund. EudraCT 2008-007416-15 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation (VX08-770-102). 2009.
41. PharmNet.Bund. EudraCT 2007-002657-23 - A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D (VX06-770-101). 2008.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es erfolgte keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, weil der Vergleich gegen Ivacaftor anhand der *Best Supportive Care* vorgenommen wurde. Diese besteht in keiner spezifischen, einzelnen Therapie, sondern in einer individuell auf die Bedürfnisse einzelner Patienten abgestimmten Kombination von (z. T. für die CF zugelassenen) Medikamenten, Heil- und Hilfsmitteln zur Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome, wie Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch viskösen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas.

Im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde bereits eine geeignete Studie identifiziert, die einen **direkten** Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es erfolgte keine Suche nacht nicht randomisierten vergleichenden Studien, da im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bereits eine geeignete Studie identifiziert wurde, die einen direkten Vergleich gegen Placebo ermöglichte. Dieses entspricht dem Vergleich gegen eine alleinige Behandlung mit der BSC.

Jegliche nicht randomisierten vergleichenden Studien hätten einen geringeren Evidenzgrad für den Vergleich zwischen Ivacaftor und der BSC zur Folge gehabt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es erfolgte keine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten

Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten

Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX12-770-111

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei der zystischen Fibrose (CF) handelt es sich um die häufigste, zum Tode führende erbliche Erkrankung bei Menschen europäischer Herkunft. Sie betrifft weltweit etwa 70.000 Menschen, es besteht keine kurative Therapie, und die mit ihr assoziierte progressive Lungenerkrankung ist die Haupttodesursache. Derzeitige Behandlungsansätze bei CF betreffen die sekundären Auswirkungen, die aus der Dysfunktion des *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-Proteins resultieren. Dieses Protein ist ein epithelialer Ionenkanal, der in verschiedenen Geweben an der Regulation der Resorption und Sekretion von Salz und Wasser beteiligt ist. Dazu gehören die Lunge, Schweißdrüsen, das Pankreas sowie der Gastrointestinaltrakt. Die CF entsteht als Folge von Mutationen im CFTR-Gen, welche entweder die Anzahl der Proteinmoleküle an der Zelloberfläche verringern, oder deren Funktion als Ionenkanal an der Zelloberfläche einschränken. Bei Ivacaftor (VX-770) handelt es sich um eine Prüfsubstanz, die vom Körper oral gut resorbiert wird und entwickelt wurde, um die Zeitspanne, in der sich der CFTR-Kanal im geöffneten Zustand befindet, zu verlängern (ein „Potentiator“). In vorhergehenden Studien (VX08-770-102 und VX08-770-103) wurde bereits gezeigt, dass Ivacaftor die Aktivität des G551D-CFTR-Proteins (die häufigste Gatingmutation bei CF) bezüglich des Chloridtransports verbessert und zu wesentlichen Verbesserungen gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* (BSC) führte. In der vorliegenden zweiteiligen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III Crossover-Studie VX12-770-111 wurden Patienten im Alter von ≥6 Jahren mit CF untersucht, bei denen ebenfalls eine Gatingmutation im CFTR-Gen vorlag, die sich jedoch von der G551D-Mutation unterschied (Gatingmutationen G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D im CFTR-Gen). Die Studie bestand aus zwei Teilen, von denen der erste als Crossover-Studie und der zweite als offene Studie durchgeführt wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten in den Behandlungsphasen eine von zwei Behandlungssequenzen: ▪ Behandlungssequenz 1: Ivacaftor in der Behandlungsphase 1 →Washout-Phase → Placebo in der Behandlungsphase 2 ▪ Behandlungssequenz 2: Placebo in der Behandlungsphase 1 →Washout-Phase → Ivacaftor in der Behandlungsphase 2 Daran schloss sich eine 16-wöchige, offene Studienphase an, in der die Patienten aus beiden

		Studienarmen gepoolt wurden und lediglich Ivacaftor erhielten. **Primäres Studienziel:** ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation **Sekundäre Studienziele:** ▪ Beurteilung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation **Tertiäre Studienziele:** ▪ Charakterisierung der Plasma-Pharmakokinetik (PK) von Ivacaftor sowie der Metabolite (Hydroxymethyl-Ivacaftor [M1] und Ivacaftor-Carbocylat [M6]) im Gleichgewichtszustand bei Patienten mit CF mit einer Gatingmutation im CFTR-Gen exklusive der G551D-Mutation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, zweiteilige, randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie mit anschließender offener Behandlungsphase. Die 39 teilnehmenden Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert: 20 Patienten wurden der Behandlungssequenz 1 (Ivacaftor → Washout → Placebo) und 19 Patienten der Behandlungssequenz 2 (Placebo → Washout → Ivacaftor) zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschlusses für den klinischen Studienbericht viermal abgeändert. **Protokolländerung Nr. 1 vom 17.02.2012** Diese Änderung wurde finalisiert, bevor die Studie am 11.02.2012 aufgenommen wurde (Datum der ersten unterschriebenen Einwilligungserklärung). Die wesentlichen Änderungen umfassten folgende Punkte: ▪ Das Einschlusskriterium bezüglich des zum Zeitpunkt des Screening zulässigen Anteils des forcierten exspiratorischen Volumens in einer Sekunde relativ zum standardisierten Normalwert (FEV_1%, Kriterium Nr. 3) nach Alter, Geschlecht und Körpergröße betrug ursprünglich bei Patienten im Alter ≥12 Jahren 40% - 90% , bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren 40% - 105% inklusive. Diese Vorgaben wurden jeweils auf ≥40% ohne Obergrenze geändert, weil die zuvor angegebene Spanne für FEV_1% fälschlicherweise aufgenommen worden war. Dieser Zusammenhang wurde zudem für Randomisierungsstrata klargestellt. ▪ Die Dauer der Nachbeobachtungsphase der Patienten im Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 wurde entfernt, da diese Dauer für das

		vorliegende Protokoll nicht anwendbar war. ▪ Das in Ausschlusskriterium Nr. 14 spezifizierte Cytochrom P450-Isoenzym wurde von „CYP3A4“ in „CYP3A“ korrigiert, so dass dieses den im Studienprotokoll spezifizierten Einschränkungen entsprach. ▪ Im Studienprotokoll wurden verschiedene typografische und administrative Änderungen vorgenommen, um die Integrität des Dokuments zu verbessern. **Protokolländerung Nr. 1 vom 21.03.2012** ▪ Aufgrund aktueller vorläufiger Befunde einer dosisabhängigen Zunahme von Kataraktereignissen bei jungen Ratten aus einer nicht-klinischen Studie, die durchgeführt wurde, um klinische Studien bei Patienten mit zystischer Fibrose jünger als 2 Jahre zu unterstützen, wurde eine zusätzliche Bewertung im Rahmen des Screenings vorgenommen: Für sämtliche Patienten wurde eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung hinzugefügt (Tabelle 3-1 im Studienprotokoll). Diese ausführliche ophthalmologische Untersuchung bestand in: o Bestimmung des Visus o Untersuchung der Linse mittels einer Spaltlampe o Untersuchung des Augenfundus (Retina, Sehnerv, Gefäße), der Pupille und der Augenbewegungen o Bestimmung des Augeninnendrucks Diese Untersuchung musste durch einen lizensierten Ophthalmologen oder Augenoptiker vorgenommen werden (siehe Abschnitt 12.6.6 des Studienprotokolls). Das Ausschlusskriterium „Beleg für einen Katarakt zum Zeitpunkt des Screenings“ wurde Abschnitt 10.2 des Studienprotokolls hinzugefügt. Falls zum Zeitpunkt des Screenings ein Katarakt identifiziert wurde, durfte der jeweilige Patient nicht in die Studie aufgenommen werden. ▪ Eine Klarstellung bezüglich des Zyklus von Antibiotikatherapien wurde Abschnitt 9.1 des Studienprotokolls (Aufrechterhaltung eines stabilen Therapieregimes) hinzugefügt. ▪ Die Prozedur der Verblindung bei den Proben für die Bioanalyse wurde aktualisiert (Abschnitt 11.10.1 des Studienprotokolls) ▪ Es wurde eine Klarstellung bezüglich der Entnahme von Blutproben für die optionale pharmakogenomische Untersuchung für Abschnitt 12.4 des Studienprotokolls geliefert. Aufgrund der Einschränkungen des Gesamtblutvolumens war es unter Umständen nicht möglich, von sämtlichen in die Studie aufgenommen Patienten alle optionalen Proben zu sammeln. In diesen Fällen konnte die Entnahme von optionalen Proben derart priorisiert werden, dass (1) eine einzelne Desoxynukleinsäure (DNA)-Probe (DNA-Probe A) und (2) Proben für

		die Blutmarkeranalyse gesammelt wurden. ▪ Die pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Analysen in Abschnitt 13.4 des Studienprotokolls (Klinische Pharmakologische Analyse) wurden abgeändert, um populationsbasierte PK/PD-Analysen aufzunehmen. ▪ Anhand des Feedbacks der *Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics*, wurde die Anzahl elektrokardiografischer Messungen reduziert, um die Dauer der Studienvisiten zu verkürzen (Siehe Tabelle 3-2 des Studienprotokolls). ▪ Ein Urin-Schwangerschaftstest wurde der Verlaufskontrollvisite hinzugefügt, um die zu Studienende durchgeführten Erhebungen für die Patienten zu vereinheitlichen (siehe Tabelle 3-3 des Studienprotokolls). ▪ Es wurde eine Klarstellung bezüglich der Entnahme von Blutproben für die Untersuchung von Entzündungsmediatoren im Rahmen der Verlaufskontrollvisite zu den Fußnoten in Tabelle 3-3 des Studienprotokolls hinzugefügt. ▪ Anhand des Feedbacks der *Cystic Fibrosis Foundation Therapeutic*s wurden Abschnitten 13.1, 13.3.2 und 13.3.3.1 des Studienprotokolls jeweils zusätzliche Rechtfertigungen für die Fallzahlgröße, die Hintergrund-Charakteristika und die Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen hinzugefügt. ▪ Die Kontaktdaten für den leitenden Prüfarzt wurden hinzugefügt (siehe Abschnitt 2 des Studienprotokolls). ▪ In Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurden die Untersuchung „Austeilung der Studienmedikation“ sowie Fußnote u aktualisiert, so dass diese mit dem Interactive Voice/Web Response-System (IVRS/IWRS) übereinstimmte; neue Kits mit der Studienmedikation wurden zusätzlich im Rahmen der Visiten in Woche 4, Woche 16 und Woche 28 ausgeteilt. **Protokolländerung Nr. 3 vom 07.09.2012** ▪ Aufgrund einer Übereinkunft mit dem *European Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) bezüglich der Verlaufskontrolle der Patienten sollte Patienten, welche die offene Studienphase sowie die Verlaufskontrollvisite abgeschlossen hatten und sich entschieden hatten, nicht am offenen Studienarm der Studie VX12-770-112 teilzunehmen, die Teilnahme am Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 angeboten werden. ▪ Klarstellung, dass Patienten, welche die Behandlung vorzeitig abbrachen und die Studienmedikation länger als 4 Wochen erhalten hatten, die Teilnahme am Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 angeboten werden sollte. ▪ Ophthalmologische Untersuchungen wurden als Sicherheitsendpunkt für das Sicherheitsmonitoring aufgenommen. ▪ Zur Darstellung zusätzlicher Informationen in der

		Zusammenfassung des Studienprotokolls wurde die „Studiendauer“ in Abschnitt 2 des Studienprotokolls aufgenommen. Jeder Patient sollte etwa 40 Wochen lang (vom Tag 1 bis zur Verlaufskontrollvisite) an der Studie teilnehmen; davon waren die Screening- und Einlaufzeiten ausgenommen. ▪ Anhand des Feedbacks des *Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Networks* sowie zur Verringerung der Anzahl an Messungen wurde die Bestimmung des Chlorids im Schweiß bei den Patienten als optional definiert, wenn in der Patientenakte dokumentierte Werte für Chlorid im Schweiß vorlagen oder dieser Wert zur Bestimmung der Eignung nicht notwendig war. ▪ Die Fußnoten der Tabellen 3-1, 3-2 und 3-3 im Studienprotokoll wurden neu nummeriert. ▪ Klarstellung, dass zum Zeitpunkt des Screenings eine vollständige ophthalmologische Untersuchung vorliegen musste und dass deren Ergebnisse vor der Randomisierung und nicht vor der Visite an Tag -14 begutachtet werden mussten. ▪ Der Begriff „terminiert“ („scheduled“) in Fußnote a der Tabelle 3-1 des Studienprotokolls wurde durch „durchgeführt“ („conducted“) ersetzt, da es nicht notwendig war, auf die Ergebnisse der Screeningtests zu warten, um die Visite an Tag -14 zu terminieren. Die Visite an Tag -14 konnte ohne vorherige Prüfung der Ergebnisse der Screeningtests durchgeführt werden. ▪ In Fußnote „d“ der Tabelle 3-1, Fußnote „f“ der Tabelle 3-2 und Fußnote „b“ der Tabelle 3-3 des Studienprotokolls wurden Kreuzreferenzierungen mit zusätzlichen Details auf Abschnitt 12.6.2 des Studienprotokolls hinzugefügt. ▪ Klarstellung in Fußnote „e“ in Tabelle 3-1 des Studienprotokolls, dass die optionalen Blutproben zur DNA-Analyse entweder zur Visite and Tag -14 oder an Tag 1 vor Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation entnommen werden konnten. ▪ Die Fußnote „h“ in Tabelle 3-1 des Studienprotokolls wurde an die elektrokardiographischen Messungen im Protokoll angeglichen. ▪ Die Fußnote „i“ in Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurde an den Zeitplan der Erhebungstermine angeglichen. Die optionale Entnahme der Blutproben musste vor der ersten Dosis der Studienmedikation in jeder Studienphase zu den Visiten an Tag 1, Woche 2, Woche 12 und Woche 14 erfolgen. ▪ Die Entnahme vom Proben qualitativer mikrobiologischer Kulturen zur Verlaufskontrollvisite wurde für Patienten geändert, welche die Studie vorzeitig abbrachen; wurde die Probe zur Visite zum Zeitpunkt des Studienabbruchs gesammelt, musste die Probe zur Verlaufskontrollvisite nicht mehr entnommen werden (Fußnote „j“ in Tabelle 3-2 des

		Studienprotokolls). Basierend auf dem Timing zwischen dem vorzeitigen Studienabbruch und der Verlaufskontrollvisite konnte davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse der mikrobiologsichen Untersuchungen nicht signifikant unterschieden. ▪ Aufgrund des nicht-klinischen Befundes von Katarakten im Rahmen einer Studie an jungen Ratten, die flankierend zu klinischen Studien an Patienten <2 Jahre mit CF durchgeführt wurde sowie wegen des jüngsten Feedbacks durch die *Food and Drug Administration* der USA, wurden der Visite in Woche 36 umfangreiche ophthalmologische Untersuchungen an Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) zum Zeitpunkt der Visite an Tag 1 (Tabelle 3-2 des Studienprotokolls) hinzugefügt. Diese Untersuchung in Woche 36 wurde zusätzlich zu den ophthalmologischen Untersuchungen in der Screeningvisite durchgeführt. Siehe Abschnitt 12.6.6 des Studienprotokolls. Die ophthalmologische Untersuchung in Woche 36 konnte jederzeit zwischen Woche 36 und der Verlaufskontrollvisite stattfinden. Falls im Zuge dieser umfangreichen ophthalmologischen Untersuchung ein Katarakt oder eine Linsentrübung identifiziert wurde, so musste der medizinische Monitor unterrichtet werden. Falls ein Katarakt oder eine Linsentrübung im Studienverlauf identifiziert wurde, musste der medizinsiche Monitor unterrichtet und die Behandlung mit der Studienmedikation ggf. ausgesetzt werden. Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) zum Zeitpunkt der Visite an Tag 1, welche die Studie abbrachen, mussten an einer umfangreichen ophthalmologischen Untersuchung teilnehmen. Diese musste zwischen der letzten Einnahme der Studienmedikation und dem Abschluss der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch stattfinden (Fußnote „n“ in Tabelle 3-3 des Studienprotokolls). ▪ Klarstellung der Verabreichung der Studienmedikation in Fußnote „s“ in Tabelle 3-2 und in Abschnitt 11.2 des Studienprotokolls. Es wurde den Patienten empfohlen, die Studienmedikation zusammen mit fettreicher Nahrung, wie der fettreichen Standardkost bei CF, einer hochkalorischen Mahlzeit oder Snack einzunehmen. Die Anweisung, „eine fettreiche Mahlzeit oder Snack wird etwa 30 Minuten vor der Dosierung durch das Studienzentrum zur Verfügung gestellt“ wurde folgendermaßen abgeändert: Der Wortlaut „etwa 30 Minuten vor der Dosierung“ wurde entfernt und durch den Wortlaut „nachdem sämtliche vor der Dosierung durchzuführenden Untersuchungen abgeschlossen sind“ ersetzt. Das 30-minütige Zeitfenster wurde verworfen, um den Empfehlungen zur Einnahme in der aktuellen Fach-information besser gerecht zu werden. ▪ „Die Mahlzeit oder der Snack am Studienzentrum“

		wurde für Woche 8 und Woche 36 in Tabelle 3-2 des Studienprotokolls entfernt, um diese an andere Abschnitte des Protokolls anzupassen. Die Fußnote s wurde zur Klarstellung aktualisiert. ▪ Die Angabe zur Dauer der Verabreichung der Studienmedikation in Fußnote u der Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurde an andere Abschnitte des Studienprotokolls angepasst. Es wurde zudem klargestellt, dass es sich bei der letzten Dosis der Studienmedikation in jeder Studienphase um die Dosis vor der letzten geplanten Visite in der betreffenden Phase handelte. ▪ In Tabelle 3-3 des Studienprotokolls wurde der Begriff „abgeschlossen“ („complete“) durch den Begriff „vollständig“ („full“) ersetzt, um diese an Abschnitt 12.6.5 des Studienprotokolls anzugleichen. ▪ Der Inhalt der Fußnoten g und h der Tabelle 3-3 des Studienprotokolls wurde umgetauscht, um diese an den Untersuchungsplan anzugleichen. ▪ Zur Angleichung an Abschnitt 8.2.2 des Studienprotokolls wurde in Abschnitt 8.1.2 die Blutgerinnung als Sicherheitsendpunkt hinzugefügt. ▪ In Abschnitt 9.1.4 des Studienprotokolls wurde die Dauer der Washout-Phase klargestellt als mindestens 4 Wochen und maximal etwa 8 Wochen. ▪ Das Ausschlusskriterium Nr. 14 wurde korrigiert, so dass die „Studienmedikation“ an Tag 1 eingenommen werden sollte, weil die Patienten für die Einnahme von Ivacaftor oder Placebo randomisiert wurden. ▪ Klarstellung, dass nicht alle pflanzlichen Arzneimittel als CYP3A-Induktoren oder –Inhibitoren wirken, indem das Ausschlusskriterium Nr. 14 im Studienprotokoll umformuliert wurde: Die „Einnahme bestimmter Pflanzenstoffe (z. B. Johanniskraut)“ schloss einen Patienten aus der Studienteilnahme aus. ▪ Hinweise auf „Linsentrübungen“ zum Zeitpunkt des Screenings wurde dem Ausschlusskriterium Nr. 15 hinzugefügt. ▪ Es wurde ein Satz mit der Angabe hinzugefügt, dass ein Patient aus der Studie ausgeschlossen werden sollte, falls dieser an einer anderen therapeutischen klinischen Studie teilnahm. ▪ Es wurde ein Satz mit der Angabe hinzugefügt, dass ein Patient aus der Studie ausgeschlossen werden sollte, falls dieser einen Katarakt oder eine Linsentrübung entwickelte. ▪ Die Bezugnahme auf „telefonische Kontaktaufnahmen“ wurde aus Abschnitt 10.4 des Studienprotokolls entfernt, da in der vorliegenden Studie lediglich Visiten am Studienzentrum stattfanden. ▪ Die Entblindung der Behandlungszuteilung wurde in Abschnitt 11.10.1 des Studienprotokolls abgeändert: Es wurde ein Satz mit der Angabe hinzugefügt, dass das Vertex-Studienteam

		verblindet bleiben sollte, bis sämtliche Patienten Teil 1 der Studie abgeschlossen hatten. ▪ Die Wortwahl bezüglich der „Entblindung“ wurde angepasst, um den aktuellen Praktiken bei Vertex zu entsprechen. Der Entblindungsvorgang selbst wurde nicht verändert. ▪ Der Zeitpunkt der Entnahme pharmakokinetischer Proben in Abschnitt 12.3.1 des Studienprotokolls wurde den Zeitpunkten in Abschnitt 2 und Tabelle 3-2 des Studienprotokolls angepasst. ▪ Die Spalte „Studienteil“ in Tabelle 12-1 des Studienprotokolls wurde entfernt, da die Zeitfenster für die Probenentnahmen unabhängig vom Studienteil zutrafen. ▪ Klarstellung, dass die pharmakokinetischen Blutproben für zusätzliche Analysen des Medikamentenmetabolismus verwendet werden konnten. ▪ Klarstellung in Abschnitt 12.5.3 des Studienprotokolls zur Untersuchung der Schweißproben durch ein Zentrallabor, um den aktuellen Praktiken des Zentrallabors zu entsprechen. ▪ Tabelle 12-2 im Studienprotokoll erhielt eine zusätzliche Fußnote zur Klarstellung, dass die Kreatinkinase lediglich zum Zeitpunkt des Screenings ermittelt wurde. ▪ Änderung der Definition der Begriffe „Abstinenz“ und „echte Abstinenz“ im Studienprotokoll als Verhütungsmethoden. Periodische Abstinenz, wie die Verwendung eines Kalenders, der Ovulation, symptothermaler und von Post-Ovulations-Methoden sowie *Coitus interruptus* wurden als inakzeptable Verhütungsmethoden betrachtet. ▪ Abstinenz als hocheffektive Verhütungsmethode für den Partner eines Patienten wurde entfernt, da diese Methode nur dann effektiv wäre, wenn der Studienpatient ebenfalls Abstinenz praktizieren würde. ▪ Der Satz in Abschnitt 13.3.2.4 des Studienprotokolls „Details werden im statistischen Analyseplan zur Verfügung gestellt“ wurde entfernt. ▪ Änderung der in den Abschnitten 14.3 und 14.5 des Studienprotokolls angegebenen Voraussetzung, dass ein Patientenerhebungsbogen (*case report form*, CRF) nur für Patienten ausgefüllt werden sollte, die an der Studie teilnahmen. Stattdessen sollte ein CRF für jeden gescreenten Patienten ausgefüllt werden, um Daten für Patienten zu sammeln, die zwar gescreent, aber nicht in die Studie aufgenommen wurden. ▪ Abschnitt 17 (Appendix B: Zusammenfassung der Protokolländerungen) des Studienprotokolls wurde entfernt, da vorhergehende Änderungen des Studienprotokolls für die aktuelle Änderung nicht relevant waren. **Protokolländerung Nr. 4 vom 05.12.2012**

		▪ In den vorhergehenden Versionen des Studienprotokolls wurde die Sammlung von Schweißproben zur Screeningvisite fälschlicherweise für alle Patienten gefordert. Im Rahmen der Protokolländerung Nr. 3 wurde dies insofern korrigiert, als die Sammlung von Schweißproben zur Screeningvisite bei den Patienten als optional definiert wurde, wenn in der Patientenakte dokumentierte Werte für Chlorid im Schweiß vorlagen oder dieser Wert nicht notwendig war, um die Diagnose der CF zur Erfüllung des Einschlusskriteriums Nr. 1 zu erbringen. Die Begründung für diese Änderung war jedoch nicht korrekt. Die Sammlung von Schweißproben zur Screeningvisite war bei denjenigen Patienten erforderlich, für die keine Messung des Chlorids im Schweiß in der Krankenakte vorlag und für die dieser Wert für die Diagnose der CF zur Erfüllung des Einschlusskriteriums Nr. 1 zu erbringen notwendig war. Die Sammlung von Schweißproben zur Screeningvisite war bei Patienten mit Messungen des Chlorids im Schweiß in der Krankenakte und für die dieser Wert zur Bestimmung der Eignung nicht notwendig war optional. ▪ Die „Dosierung der Studienmedikation“ für Woche 36 wurde aus Tabelle 3-2 des Studienprotokolls entfernt, um diesen Punkt anderen Abschnitten des Studienprotokolls anzugleichen. ▪ Der Hinweis, dass Ivacaftor seit 2012 über die Zulassung in der EU und in Kanada verfügte, wurde Abschnitt 6.1 des Studienprotokolls hinzugefügt. ▪ Der Liste untersagter Medikationen in Tabelle 11-2 des Studienprotokolls wurde kommerziell verfügbares Ivacaftor (Kalydeco) hinzugefügt. Die Patienten durften Kalydeco zu keinem Zeitpunkt im Studienverlauf einnehmen. ▪ Klarstellung, dass die ophthalmologische Untersuchung in Woche 36 bei Patienten die bei Visite 1 zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) alt waren zu jedem Zeitpunkt zwischen Woche 36 und der Verlaufskontrollvisite abgeschlossen werden konnte. Die Ergebnisse mussten jedoch zur Verlaufskontrollvisite verfügbar sein und ausgewertet werden. Dieser Punkt wurde der Fußnote r in Tabelle 3-2 des Studienprotokolls hinzugefügt. ▪ Anhand des Feedbacks der US Food and Drug Administration (FDA) wurde die ophthalmologische Untersuchung insofern verändert als diese statt von einem Ophthalmologen oder Augenoptiker nur von einem Ophthalmologen durchgeführt werden konnte. Zudem wurden die notwendigen Komponenten der ophthalmologischen Untersuchung verändert und auf die folgenden, für die Entdeckung eines Katarakts am besten geeigneten Erhebungen beschränkt: o Der Begriff Visus wurde klargestellt und

		bedeutete die bestkorrigierte Sehschärfe für jedes Auge. o Messung der Brechkraft der Linse (Autorefraktor oder *ophthalmology streak* nach Zykloplegie) o Die Untersuchung mittels Spaltlampe wurde klargestellt und bedeutete die Untersuchung unter pharmakologischer Dilatation. o Zur Verringerung der Patientenbelastung sollte die Untersuchung des Fundus, der Pupillen und der Augenbewegungen nur im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchungen zur Screeningvisite durchgeführt werden, da diese nur eingeschränkte zusätzliche Informationen bezüglich der Kataraktbildung vermittelt. o Zur Verringerung der Patientenbelastung sollte die Bestimmung des Augeninnendrucks nur im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchungen zur Screeningvisite durchgeführt werden, da diese nur eingeschränkte zusätzliche Informationen bezüglich der Kataraktbildung vermittelt. ▪ Der Begriff „vollständig" („comprehensive") im Rahmen der Beschreibung der ophthalmologischen Untersuchung wurde entfernt, da die erforderlichen Komponenten dieser Untersuchung geändert wurden. ▪ Abschnitt 12.3.3 des Studienprotokolls wurde ein Satz hinzugefügt, der besagte, dass die pharmakokinetischen Blutproben für zusätzliche Analysen des Medikamentenmetabolismus verwendet werden konnten. Diese Daten wurden lediglich für explorative Zwecke verwendet und in keinen CSR aufgenommen. ▪ Aktualisierung der *Global Patient Safety* (GPS)-Telefonnummer von Vertex für die Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Abschnitt 14.1.2.3 des Studienprotokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** ▪ Männliche oder weibliche Patienten mit bestätigter Diagnose der CF, definiert als: ▪ Chlorid im Schweiß ≥60 mmol/l gemäß quantitativer Pilocarbin-Iontophorese ODER ▪ 2 CF verursachende Mutationen (in der Krankenakte des Patienten dokumentiert) UND ▪ Chronische sinopulmonale Erkrankung ▪ Vorliegen von mindestens 1 Allel mit den folgenden CFTR-Mutationen: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D ▪ FEV_1≥40% des standardisierten Normalwerts für das jeweilige Alter, Geschlecht und die Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings. Bei männlichen Patienten ≥18 Jahre und weiblichen Patienten ≥16

		Jahre wurde der Hankinson-Standard verwendet, bei männlichen Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und bei weiblichen Patienten zwischen 6 und 15 Jahren wurde der Wang-Standard verwendet. ▪ Alter von ≥6 Jahren zum Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung oder gegebenenfalls der Zustimmung durch den Erziehungsberechtigten ▪ Köpergewicht ≥15 kg zum Zeitpunkt des Screenings ▪ Für weibliche Patienten im gebärfähigen Alter musste zum Zeitpunkt des Screenings ein negativer Serum-Schwangerschaftstest vorliegen. ▪ Keinerlei klinisch signifikante Anomalien in den Ergebnissen der hämatologischen, serumchemischen, die Koagulation oder den Urin betreffenden Analysen zum Zeitpunkt des Screenings, welche die Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Studie nach Meinung des Prüfarztes hätten stören können ▪ Die Patienten mussten in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen im Studienprotokoll zu begreifen und sich an diese zu halten. Zudem mussten die Patienten nach Meinung des Prüfarztes die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschließen können. ▪ Sexuell aktive, zeugungsfähige männliche Patienten sowie weibliche gebärfähige Patienten mussten sich an die Vorgaben zur Schwangerschaftsverhütung halten. ▪ Unterschriebene Einverständniserklärung und gegebenenfalls Zustimmung durch den Erziehungsberechtigten **Ausschlusskriterien:** 1. G551D-Mutation im CFTR-Gen auf mindestens 1 Allel 2. Jegliche Erkrankung oder Zustand in der Anamnese, der nach Meinung des Prüfarztes einen störenden Einfluss auf die Studienergebnisse haben konnte oder den Patienten durch die Verabreichung von Ivacaftor einem zusätzlichen Risiko auslieferte 3. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Änderung der Therapie (inklusive Antibiotika) gegen die pulmonale Erkrankung innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) 4. Vorhaben, schwanger zu werden oder bestehende Schwangerschaft, Stillen oder Unwille, die Vorgaben zur Schwangerschaftsverhütung einzuhalten 5. Hämoglobin <10g/dl zum Zeitpunkt des Screenings 6. Anomale Leberfunktion zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als ≥das 3-Fache des oberen Normalwertes (*Upper Limit of Normal*, ULN) bei 3 oder mehr der folgenden Werte: Serum-Aspartataminotransferase (AST), Serum-Alaninaminotransferase (ALT), γ-Glutamyltranspeptidase (GGT), alkalische

		Phosphatase im Serum oder Gesamtbilirubin 7. Anomale Nierenfunktion zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤30 ml/min/1,73m^2 (berechnet anhand der *Modification of Diet in Renal Disease*-Studiengleichung) bei Patienten >18 Jahre; ≤45 ml/min/1,73m^2 (berechnet anhand der Counahan-Barrat-Gleichung) bei Patienten zwischen 6 und 17 Jahren (inklusive) 8. Transplantation eines Festorgans oder hämatologische Transplantation in der Anamnese 9. Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 1 Jahr vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) 10. Kolonisierung mit Organismen, die mit einer schnelleren Degeneration des Lungenstatus einhergehen (z. B. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* und *Mycobacterium abscessus*) zum Zeitpunkt des Screenings 11. Bestehende Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie oder vorhergehende Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screening. Eine Washout-Phase von ≥5 Eliminations-Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanzen oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger war, musste vor dem Zeitpunkt des Screenings vergangen sein. 12. Jegliche „nicht mit CF assoziierte Erkrankung“ innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akuter (schwerwiegender oder nicht schwerwiegender) beeinträchtigter Gesundheitszustand (z. B. Gastroenteritis) 13. Bestehende Therapie mit inhalierten, hypertonischen Salzlösungen (Patienten, welche die Therapie mit inhalierten, hypertonischen Salzlösungen beendet hatten, waren zulässig, mussten jedoch eine Washout-Phase von 4 Wochen Dauer vor Tag 1 [erste Dosis der Studienmedikation] abgeschlossen haben) 14. Verwendung jeglicher Inhibitoren oder Induktoren des Cytochrom P450 (CYP) 3A, inklusive die Einnahme bestimmter Pflanzenstoffe (z. B. Johanniskraut) und Grapefruits oder Grapefruitsaft. Patienten mussten die Einnahme dieser Produkte 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) beendet haben. 15. Hinweise auf Katarakt oder Linsentrübungen zum Zeitpunkt des Screenings.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Christiane De Boeck, MD, PhD Leitung der Abteilung für pädiatrische Pulmologie und pädiatrische Infektionserkrankungen Universität Löwen Herestraat 49 Löwen 3000

		Belgien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**<u>Studienteil 1</u>** **Behandlungsphase 1 (Tag 1 – Woche 8):** Behandlungssequenz 1: 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden Behandlungssequenz 2: 0 mg Ivacaftor (Placebo-Tablette) alle 12 Stunden **Washout-Phase (4-8 Wochen)** **Behandlungsphase 2 (Woche 12 – Woche 20):** Behandlungssequenz 1: 0 mg Ivacaftor (Placebo-Tablette) alle 12 Stunden Behandlungssequenz 2: 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden **<u>Studienteil 2 (Woche 20-36)</u>** Behandlungssequenz 1: 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden Behandlungssequenz 2: 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden Im ersten Teil der Studie wurde die Studienmedikation (150 mg Ivacaftor oder Placebo) in der Behandlungsphase 1 über einen Zeitraum von 8 Wochen und in der Behandlungsphase 2 insgesamt weitere 8 Wochen (insgesamt16 Wochen) oral verabreicht . Zusätzliche Richtlinien für die Gabe und das Management der Studienmedikation waren: ▪ Die Studienmedikation sollte alle 12 Stunden (q12h) eingenommen werden. ▪ Es wurde empfohlen, die Studienmedikation mit fettreicher Nahrung, wie einer hochkalorischen Standard „CF“-Mahlzeit oder einem Snack mit hohem Fettanteil einzunehmen. ▪ Wenn möglich sollten die Patienten die Studienmedikation jeden Tag zum selben Zeitpunkt einnehmen. Die morgendliche Dosis konnte beispielsweise jeden Morgen um 8:00 Uhr und die abendliche Dosis jeden Abend um 20:00 Uhr eingenommen werden. ▪ Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 0-6 Stunden wieder daran erinnerte (vor dem halben Zeitintervall zwischen den Dosen), sollte er die Dosis zu diesem Zeitpunkt mit fettreicher Nahrung, wie einer hochkalorischen Standard „CF“-Mahlzeit oder einem Snack mit hohem Fettanteil einnehmen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten. ▪ Falls ein Patient vergaß, eine Dosis einzunehmen und sich innerhalb von 6-12 Stunden wieder daran erinnerte, sollte er diese Dosis überspringen und den normalen Zeitplan für die nachfolgende Dosis einhalten. ▪ Während der Visiten an Tag 1 und in Woche 12 sollten alle Patienten nach der Einnahme der Studienmedikation im Studienzentrum eine Stunde

		lang nachbeobachtet werden. ▪ Die fettreiche Nahrung, wie eine hochkalorische Standard „CF“-Mahlzeit oder ein Snack mit hohem Fettanteil, sollte für den Verzehr durch den Patienten vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt werden, nachdem sämtliche vor der Einnahme der Studienmedikation durchzuführenden Untersuchungen (siehe Tabelle 9-4 im Studienprotokoll) abgeschlossen waren. ▪ Im Rahmen der Visiten in Woche 2 und Woche 14 sollten die Patienten vor dem Verzehr der zur Verfügung gestellten Mahlzeit oder dem Snack 3,5 Stunden lang gefastet haben. ▪ Die letzte Dosis der Studienmedikation in Teil 1 der Studie sollte vor den geplanten Studienvisiten in Woche 8 (Behandlungsphase 1) und in Woche 20 (Behandlungsphase 2) eingenommen werden. Die letzte Ivacaftor-Dosis in Teil 2 der Studie (offene Studienphase) sollte die Dosis vor der geplanten Studienvisite in Woche 36 sein. ▪ Die erste Ivacaftor-Dosis in der offenen Studienphase sollte im Rahmen der Visite 20 nach Abschluss der vor der Einnahme der Studienmedikation durchzuführenden Untersuchungen eingenommen werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primärer Endpunkt:</u>** ▪ Mittlere, absolute Veränderung des FEV_1%-Wertes während 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert **<u>Sekundäre Endpunkte:</u>** ▪ Mittlere, absolute Veränderung des BMI nach 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Mittlere, absolute Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß während 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Mittlere, absolute Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R während 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert **<u>Tertiäre Endpunkte:</u>** ▪ Inzidenz pulmonaler Exazerbationen im Studienverlauf ▪ Mittlere, absolute Veränderung der Punktzahl in den weiteren Domänen des Fragebogens *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Mittlere, absolute Veränderung des Körpergewichts im Studienverlauf im Vergleich zur Baseline ▪ Mittlere, absolute Veränderung der Körpergröße im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Inzidenz CF-assoziierter Komplikationen (Pankreatitis oder distales ileales Obstruktionssyndrom [*Distal Ileal Obstruction*

		Syndrome, DIOS]) zum Ausgangswert ▪ Mittlere, absolute Veränderung von Entzündungsmediatoren im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Qualitative Veränderung mikrobiologischer Kulturen im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert **<u>Erhebung der Wirksamkeitsparameter</u>** **Spirometrie** Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatatoren durchgeführt werden. ▪ 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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.

		▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 oder in Woche 12 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Einnahme seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollten die spriometrischen Untersuchungen für die betreffende Visite sowie sämtliche nachfolgenden bis zur Verlaufskontrollvisite nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. ▪ Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. ▪ Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society [35]. Die Normalisierung des FEV1 erfolgte für männliche Patienten ≥18 Jahre sowie weibliche Patienten ≥16 Jahre nach Hankinson und für jüngere Patienten nach Wang [36, 37]. Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Im Rahmen der spirometrischen Untersuchungen wurden zudem die folgenden Parameter festgehalten: ▪ FEV_1 in l ▪ Forcierte Vitalkapazität (FVC in l) ▪ FEV_1/FVC (Verhältnis) ▪ Atemstromstärken im Volumenbereich 25-75% der forcierten Vitalkapazität ($FEF_{25-75\%}$ in l/s) **Körpergewicht, Körpergröße und Bestimmung des Ernährungszustandes** Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Messung des Körpergewichts ohne Schuhe und vor der Einnahme der Studienmedikation. Die Körpergröße wurde ebenfalls ohne Schuhe bestimmt. Bei Patienten im Alter von ≥21 Jahren wurde die Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten <21 Jahre wurde die Körpergröße im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 jeweils dreimal bestimmt. Zur Beurteilung der Auswirkung der Studienmedikation auf das Wachstum und den Ernährungszustand wurden die nach Alter und Geschlecht adjustierten z-Werte des altersabhängigen Körpergewichts, des altersabhängigen BMI und der altersabhängigen Körpergröße ermittelt. **Bestimmung des Chloridgehaltes im Schweiß** Der Chloridgehalt im Schweiß dient als standardisiertes Diagnosewerkzeug bei Patienten mit CF und fungiert als Biomarker für die CFTR-Aktivität. Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an

		ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung des Chloridgehalts im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ±2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zu den Visiten an Tag 1 (Behandlungsphase 1), in Woche 12 (Behandlungsphase 2) und Woche 20 (offene Studienphase), an denen die Bestimmung des Chloridgehalts vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte. Zu den Visiten an Tag 1 und in Woche 12 konnte die Bestimmung des Chloridgehalts am Tag vor der ersten Einnahme der Studienmedikation der jeweiligen Studienphasen erfolgen. **Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised** Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12,14, 16, 20, 28 und 36 in ihrer Muttersprache ausfüllen, sofern validierte Übersetzungen zur Verfügung standen. Bei Patienten im Alter zwischen 6-11 Jahren wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder zwischen 6-11 Jahren“ (Interviewer-Format) vom Prüfarzt oder dessen Vertretung ausgefüllt, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 12. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete. Patienten im Alter von 12 oder 13 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ eigenständig aus, und die Eltern/Erziehungsberechtigten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Eltern/Erziehungsberechtigte“ zu jeder Visite aus, unabhängig davon, ob das Kind das 14. Lebensjahr im Studienverlauf vollendete. Patienten im Alter von ≥14 Jahren an Tag -14 füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Anhand des Fragebogens wurden Angaben zur Demographie, der allgemeinen Lebensqualität, der Schule, der Arbeit oder Alltagsaktivitäten sowie zu spezifischen mit CF assoziierten Faktoren erhoben. Im Studienhandbuch wurden Kopien der englischen Version des CFQ-R hinterlegt. Den teilnehmenden, nicht englischsprachigen Studienzentren wurden validierte deutsche und französische Sprachversionen des CFQ-R zur Verfügung gestellt. **Pulmonale Exazerbationen** Eine pulmonale Exazerbation war definiert als das Auftreten von ≥4 der folgenden Symptome/Zeichen, das eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machte: ▪ Veränderung des Sputums (Auswurf)

		▪ Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) ▪ Verstärkter Husten ▪ Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) ▪ Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie ▪ Fieber >38°C ▪ Anorexie oder Gewichtsverlust ▪ Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet ▪ Veränderung des Sinusausflusses ▪ Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums ▪ Abnahme der Lungenfunktion um 10% ▪ Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderungen Es wurde empfohlen, die Einnahme der Studienmedikation während einer pulmonalen Exazerbation nicht auszusetzen, es sei denn, dies wäre nach Meinung des Prüfarztes im Sinne des Patienten gewesen. Gemäß dem Studienprotokoll wurden folgende Angaben zu pulmonalen Exazerbationen erhoben: ▪ Anzahl pulmonaler Exazerbationen ▪ Anzahl Tage mit pulmonalen Exazerbationen ▪ Ereignisfreies Intervall bis zur ersten pulmonalen Exazerbation ▪ Anzahl zur Hospitalisierung führender Exazerbationen ▪ Ereignisfreies Intervall bis zur ersten zur Hospitalisierung führenden pulmonalen Exazerbation ▪ Anzahl mit i. v. Antibiotika behandlungsbedürftiger pulmonaler Exazerbationen ▪ Ereignisfreies Intervall bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungsbedürftigen pulmonalen Exazerbation **Mit CF assoziierte Ereignisse von besonderem Interesse** Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 wurden die Patienten nach der Anzahl an Ereignissen von Pankreatitis und DIOS befragt. **Entzündungsmediatoren** Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 wurden vor der Behandlung mit der Studienmedikation Blutproben zur Untersuchung auf Entzündungsmediatoren hin gesammelt. Diese Untersuchungen betrafen ▪ Leukozyten ▪ C-reaktives Protein

		▪ Immunglobulin G ▪ Interleukin 8 **Qualitative mikrobiologische Kulturen** Im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 28 und 36 wurden Proben zur Untersuchung mikrobiologischer Kulturen gesammelt. Diese Proben betrafen ▪ 1 oropharyngealer Abstrich ▪ 1 Probe spontan abgesonderten Sputums, soweit möglich **Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Messungen** ▪ Zur Bestimmung der Konzentrationen von Ivacaftor und der Ivacaftor-Metabolite M1 und M6 wurden Blutproben von den Patienten entnommen. Die vollständigen Details des nichtlinearen Modells mit gemischten Effekten zur Populationsanalyse der PK- und PK/PD-Expositionsresponse-Korrelation können dem klinischen pharmakologischen Analyseplan (Appendix 16.1.9 des CSR) entnommen werden. Die Ergebnisse wurden in einem separaten Bericht festgehalten, und die Ergebnisse der Spirometrie und der Bestimmung des Chloridwerts im Schweiß wurden im Rahmen der Beurteilung des PK/PD-Modells als PD-Response betrachtet. **Sicherheitsparameter** **Unerwünschte Ereignisse (UE)** Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jeglicher im Studienverlauf aufgetretener unerwünschter medizinischer Vorfall. Dies betraf jegliches neu aufgetretene Ereignis sowie ein Ereignis, das sich nach Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung bezüglich Schweregrad oder Häufigkeit verschlechterte. Es sollten sämtliche im Studienverlauf erhobenen Messungen, inklusive Labortests, körperliche Untersuchungen, Vitalparameter und EKG-Werte dokumentiert werden und solche, die als klinisch signifikante Verschlechterung seit Studienbeginn betrachtet wurden, sollten als unerwünschtes Ereignis festgehalten werden. Eine geplante Hospitalisierung oder ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung einer vor dem Eintritt in die vorliegende Studie bestehenden Erkrankung wurde nicht als unerwünschtes Ereignis betrachtet, es sei denn, der betreffende Zustand verschlechterte sich im Studienverlauf ohne Erklärung. Sämtliche UE wurden gemäß der ICH GCP-Richtlinien erhoben, dokumentiert und gemeldet. Der Schweregrad, der Bezug zur Studienmedikation, die eingeleiteten Maßnahmen und der Ausgang eines UE wurden vom Prüfarzt gemäß den im Studienprotokoll

		angegebenen Instruktionen dokumentiert. Der Prüfarzt bewertete den Schweregrad sämtlicher SUE und UE, beurteilte einen etwaigen Bezug zur Studienmedikation und leitete die notwendigen Maßnahmen zur Behandlung des UE ein. Der Prüfarzt stellte sicher, dass der Patient eine adäquate medizinische Behandlung gegen jegliches UE erhielt, auch bei klinisch signifikanten, mit der Studienmedikation assoziierten Laborbefunden. Der Prüfarzt musste den Ausgang eines UE in den jeweiligen Abschnitt des eCRF eintragen. **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)** Bei einem SUE handelte es sich um jegliches UE, auf das mindestens eines der nachfolgenden Kriterien zutraf: ▪ Tödlich (jeder Todesfall, unabhängig von der Ursache, der sich während der Teilnahme an der Studie ereignete oder danach, falls der Verdacht auf eine durch die Einnahme der Studienmedikation vermittelte, verzögerte Toxizität bestand) ▪ Lebensbedrohlich, so dass der Patient aufgrund des Ereignisses einem unmittelbaren Todesrisiko ausgesetzt war. ▪ Stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung, mit Ausnahme geplanter oder elektiver Hospitalisierungen ▪ Persistierende oder signifikante Behinderung/Invalidität (Behinderung wurde definiert als substanzielle Störung eines Patienten, seinen normalen Alltag bestreiten zu können) ▪ Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler ▪ Bedeutsames medizinisches Ereignis, welches basierend auf einem angemessenen medizinischem Urteil den Patienten in Gefahr gebracht haben konnte oder einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedurfte, um eine der oben genannten Konsequenzen zu verhindern (z. B. Notwendigkeit einer intensiven Behandlung allergischer Bronchospasmen in der Notaufnahme oder zuhause) **Weitere Sicherheitsparameter** Zudem wurden klinische Laborparameter (Serumchemie, Hämatologie, Blutgerinnung, Urinanalyse, Schwangerschaftstests, Bestimmung des Follikel stimulierenden Hormons bestimmt. Des Weiteren wurden Vitalparameter (Blutdruck, Temperatur, Herzfrequenz und Atemfrequenz) ermittelt, körperliche Untersuchungen (Visite an Tag 1, in Woche 8, 12, 20, 28 und 36) durchgeführt und EKGs aufgezeichnet (Visite in Woche 8 und 20). Im Rahmen der Analyse wurden unerwünschte Ereignisse in folgende Kategorien klassifiziert: ▪ **Vor der Behandlungsphase aufgetreten:** Zwischen der Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung und bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (exklusive) aufgetretenes

		oder im Schweregrad verschlechtertes UE ▪ **Während der Behandlungsphase aufgetreten *(Treatment-Emergent Adverse Event,* TEAE):** Zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation (inklusive) bis zum Abschluss der Verlaufskontrollvisite aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE ▪ **Nach der Behandlungsphase aufgetreten:** Nach Abschluss der Verlaufskontrollvisite aufgetretenes oder im Schweregrad verschlechtertes UE TEAEs wurden der Behandlungsphase zugeschrieben, während derer sie auftraten. Während der Washout-Phase aufgetretene TEAEs wurden der Behandlungsphase 1 zugeschrieben. Sämtliche im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers aufgeführten UE sind als TEAEs zu verstehen. Es wurden lediglich tabellarische Zusammenfassungen von TEAEs angefertigt. Diese enthielten folgende Ereignisse: ▪ Sämtliche TEAEs ▪ Mit der Studienmedikation (möglicherweise) assoziierte TEAEs ▪ Zum Behandlungsabbruch führende TEAEs ▪ Schwerwiegende TEAEs ▪ Nicht-schwerwiegende TEAEs ▪ TEAEs nach Schweregrad ▪ TEAEs nach Assoziation Diese Zusammenfassungen wurden gemäß MedDRA, Version 15.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert und als Häufigkeiten und Patientenanteile (d. h. Anteil an Patienten mit einem Ereignis) aufgelistet. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurden einmal gezählt, und nur der maximale Schweregrad in der Zusammenfassung der Schweregrade bzw. das schlechteste/höchste Assoziationsniveau in der Zusammenfassung der Assoziationen angegeben.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden im Studienverlauf nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl der in die Studie einzuschließenden Patienten betrug mindestens 20 Patienten und maximal 40 Patienten. Es wurde erwartet, dass eine Fallzahl von 20 Patienten eine ausreichende Teststärke lieferte, um entsprechende mittlere absolute Veränderungen der FEV_1%-Werte im Vergleich zur Baseline aufzuzeigen. Die geschätzte Teststärke für die Ermittlung unterschiedlicher Effektgrößen des Behandlungsunterschieds zwischen Ivacaftor und Placebo bezüglich der Veränderung des FEV_1% im Studienverlauf basierte auf einem gepaarten t-Test mit α=0,05 sowie 20 Patienten (Minimum) oder 40 Patienten (Maximum). Für diese Berechnung wurde von einer Standardabweichung (SD) von 8% und einer intraindividuellen SD von 5% ausgegangen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9-8, S. 88 des Studienprotokolls aufgeführt. Die Aufnahme von 40 Patienten ermöglichte den Einschluss einer größeren Zahl von Patienten mit jeder der Nicht-G551D-CFTR-Gatingmutationen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse der Ergebnisse fand nach 8-wöchiger Behandlungsdauer vor dem Crossover der Behandlung innerhalb der Studienarme statt. Die Patienten konnten sich jederzeit dazu entscheiden, die Studie vorzeitig abzubrechen. Zudem konnte die Studie nach Ermessen des Prüfarztes oder durch die Firma Vertex aus Gründen der Sicherheit, des Patientenverhaltens oder aus administrativen Gründen für die Patienten abgebrochen werden. Falls ein Patient nicht zu einer geplanten Visite erschien, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, den Patienten zu kontaktieren. In jedem Fall sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Ergebnisse für den betreffenden Patienten zu dokumentieren, soweit möglich. Der Prüfarzt sollte sich über die Abbruchgründe informieren und den Patienten zur Rückgabe sämtlicher ungebrauchter Prüfsubstanzen sowie zur Teilnahme an einer Visite zum vorzeitigen Studienabbruch und einer Verlaufskontrollvisite auffordern. Zudem sollten sämtliche ungeklärten unerwünschten Ereignisse des Patienten nachbeobachtet werden. Die Studie **musste** für Patienten abgebrochen werden, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: 1. Weiblicher Patient mit bestätigter Schwangerschaft 2. Patient mit einem der folgenden Werte ohne alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis oder Alkoholkonsum) für eine erhöhte Transaminase, unabhängig davon, ob die ALT- oder AST-Werte sich verbessert hatten: o Erhöhte ALT oder AST >das 8-fache des ULN o ALT oder AST >das 5-fache des ULN für >2 Wochen

		o Erhöhte ALT oder AST >das 3-fache des ULN in Kombination mit Gesamtbilirubin >das 2-fache des ULN und/oder klinischer Ikterus 3. Abbruch der gesamten Studie durch die Firma Vertex, das IRB des Studienzentrums oder des Ethikkomitees. 4. Teilnahme des Patienten an einer anderen therapeutischen klinischen Studie 5. Der Patient entwickelte einen Katarakt oder eine Linsentrübung Bei Erfüllen eines der folgenden Kriterien **konnte** die Studie für einen Patient nach Besprechung zwischen Prüfarzt und dem medizinischen Monitor bei der Firma Vertex abgebrochen werden: 1. Bei einem Patient stellte sich ein Gesundheitszustand ein, der einer längeren Behandlung mit einer untersagten Begleitmedikation bedurfte oder der zu einer längeren Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führte. 2. Bei einem Patient stellte sich ein direkt lebensbedrohliches UE oder SUE ein. 3. Ein Patient hielt sich nicht an die Bedingungen des Studienprotokolls. 4. Bei einem Patienten stellte sich eine Erhöhung in den Leberfunktionstests (LFT) (ALT, AST, GGT, alkalische Phosphatase oder Gesamtbilirubin) auf das 3-fache des ULN (bei normalen Werten zu Studienbeginn) oder auf das 5-fache (absolut) des ULN (unabhängig von den Werten zu Studienbeginn an Tag 1) ein. Wenn ein Patient die Studie abbrach und zudem die Einverständniserklärung für die Übermittlung weiterer Daten zurückzog, so wurden keine weiteren Messungen mehr vorgenommen und keine weiteren Daten erhoben. Die Firma Vertex konnte sämtliche vor dem Zurückziehen der Einverständniserklärung erhobenen Daten behalten und verwenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungscodes wurden von der Firma Vertex oder einem ernannten Dienstleister erzeugt. Der verblindete Studien-Biostatistiker entwickelte zunächst einen Computeralgorithmus zur Erstellung einer Dummy-Randomisierungssequenz mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute Inc., USA). Der nicht verblindete Biostatistiker führte die notwendigen Änderungen an dem Computercode durch, so dass dieser den Anforderungen des klinischen Studienprotokolls entsprach. Der für die Qualitätskontrolle verantwortliche, nicht verblindete Biostatistiker erhielt diese Liste, zusammen mit einer Kopie des klinischen Studienprotokolls, begutachtete den SAS-Code und gab die Randomisierungsliste für die Verwendung im interaktiven Webdialogsystem frei.

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Ein Patient wurde als in die Studie eingeschlossen betrachtet, sobald dieser sämtliche Einschlusskriterien erfüllte und in eine Behandlungssequenz randomisiert war (Behandlungssequenz 1 oder Behandlungssequenz 2). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 nach Alter (6-11 Jahre, 12-17 Jahre und ≥18 Jahre) sowie nach FEV_1-Schweregrad (<70%, ≥70% - ≤90% und >90%) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Um die Verblindung und die wissenschaftliche Integrität der Studiendaten zu wahren, wurden 3 Biostatistiker in den Randomisierungsprozess einbezogen: Ein Studien-Biostatistiker war gegenüber den eigentlichen Behandlungscodes verblindet, ein nicht verblindeter Biostatistiker war nicht mit der Studie assoziiert, und ein nicht verblindeter Biostatistiker führte den Qualitätscheck durch. Der erste nicht verblindete Biostatistiker stellte die finale Randomisierungsliste dem Dienstleister des interaktiven Webdialogsystems zur Verfügung. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste (in einem versiegelten Umschlag mit Originalitätsverschluss) wurde bei der Firma Vertex archiviert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Studien-Biostatistiker erstellte die Spezifikationen für die Randomisierung sowie die Dummy-Randomisierungscodes, welche vom nicht verblindeten Biostatistiker begutachtet und bestätigt wurden. Nach Bestätigung der Dummycodes erzeugte der nicht verblindete Biostatistiker die finale Randomisierungsliste. Der zweite nicht verblindete Biostatistiker führte den Qualitätscheck durch und bestätigte die finale Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Sowohl die Patienten als auch die Mitarbeiter am Studienzentrum als auch Prüfärzte und die mit dem Studienmonitoring betrauten Mitarbeiter waren gegenüber der Behandlungszuteilung bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Das Studienteam bei der Firma Vertex blieb gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet, bis sämtliche Patienten den ersten Studienteil beendet hatten. Es bestanden Ausnahmeregelungen für folgende Personen: ▪ Jegliche Mitarbeiter eines Studienzentrums, für welche diese Information für die Wahrung der Sicherheit eines Patienten im Falle eines lebensbedrohlichen medizinischen Notfalls notwendig war ▪ Jegliche Mitarbeiter eines Studienzentrums, für welche diese Information für die Wahrung der Sicherheit einer Patientin und deren Fötus im Falle einer Schwangerschaft notwendig war ▪ Mitarbeiter der Abteilungen GPS und *Regulatory Affairs* bei der Firma Vertex zur Gewährleistung der Regularien für die Verarbeitung von SUE-Daten ▪ Nicht verblindete Biostatistiker (nicht Teil des Studienteams) zur Erzeugung der finalen,

		produktiven Randomisierungslisten ▪ Dienstleister des interaktiven Sprach- bzw. Webdialogsystems ▪ Ein einzelnes Mitglied für das Management der Proben für die Untersuchung des Medikamentenmetabolismus und der Pharmakokinetik (*Drug Metabolism and Pharmakokinetics* [DMPK]) ▪ Die Versorgungsstelle für Studienware bei der Firma Vertex ▪ Das Daten-Monitoringkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) ▪ Der Dienstleister für die Bereitstellung der nicht verblindeten Interimsanalyse und der Analysen für das DMC Die Labormitarbeiter, welche die Chloridwerte im Schweiß bestimmten, sowie das mit der kontinuierlichen Bewertung der Chloridwerte beauftragte Personal (nicht Teil des Studienteams) waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet, jedoch nicht gegenüber den Chloridwerten. Ein einzelnes, vom Studienteam unabhängiges Mitglied für das Management der DMPK-Proben bei der Firma Vertex war nicht verblindet und hatte Zugriff auf das interaktive Sprach- bzw. Webdialogsystem, um Proben für die Bioanalyse zusammenstellen zu können. Die den mit Placebo behandelten Patienten entnommenen PK-Proben wurden in dieser Studie nicht analysiert. Sämtliches weitere DMPK-Laborpersonal sowie das Personal des *Quality Compliance Management* bei der Firma Vertex waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. Ein nicht an den Studienprozedere beteiligter klinischer Pharmakologe konnte die bioanalytischen Ergebnisse kontinuierlich beurteilen, dieser war gegenüber den Identitäten der Patienten (d. h. den einzelnen Patientennummern und Behandlungszuteilungen) in der klinischen Datenbank jedoch verblindet. Die Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte sollten im Verlauf der Behandlungsphasen und der offenen Studienphase nicht über ihre studienbezogenen spirometrischen Ergebnisse informiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Firma Patheon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) lieferte sowohl das Verum als auch das Placebo als blaue, gewachste Filmtabletten mit identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Untersuchte Datensets</u>** **Full Analysis Set (FAS):** Das FAS bestand aus sämtlichen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (d. h. Ivacaftor oder Placebo). Die Patienten wurden anhand der Studienmedikation analysiert, der sie zugeteilt wurden. Sämtliche Analysen der Basisdaten und der Wirksamkeitsdaten erfolgten anhand des FAS. **Per Protocol Set (PPS):** Das PPS bestand aus

		sämtlichen Patienten ohne schwerwiegende Protokollverletzungen (d. h. Patienten, welche die im Protokoll definierten Bedingungen nicht verletzt hatten). Schwerwiegende Protokollverletzungen waren solche, die einen maßgeblichen Einfluss auf die Auswertung der Wirksamkeit hätten haben können. Die zum Ausschluss von Patienten aus dem PPS führenden Kriterien wurden vor dem Datenbankschluss bestimmt und dokumentiert. Die PPS-Analyse wurde nur für den primären und ausgewählte sekundären Endpunkte durchgeführt, um unterstützende Aussagen über die Wirksamkeit zu treffen. **Complete Case Set (CCS):** Das CCS bestand aus allen Patienten im FAS, die beide Behandlungsphasen in Teil 1 der Studie abgeschlossen hatten. Die Patienten wurden anhand der Studienmedikation analysiert, der sie zugeteilt wurden. Die Analysen des primären Endpunkts und ausgewählter sekundärer Endpunkte erfolgte zusätzlich zum FAS auch anhand des CCS. **Safety Set (SAS):** Das SAS bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Ivacaftor oder Placebo). Die Patienten wurden anhand der Studienmedikation analysiert, die sie tatsächlich erhalten hatten. Sämtliche Analysen der Sicherheitsdaten erfolgten anhand des SAS. **<u>Statistische Analysen</u>** **Primäre Analyse des Primären Endpunktes** Der primäre Endpunkt bestand in der mittleren absoluten Veränderung des FEV_1% während 8-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert in jeder Behandlungsphase in Studienteil 1. Die primäre Analyse des primären Endpunkts basierte auf einem Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (*Mixed Effects Models for Repeated Measures*, MMRM). Das Modell beinhaltete die absolute Veränderung relativ zum jeweiligen Baseline-Wert in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable und die Sequenz, die Behandlung, die Behandlungsphase sowie die jeweilige Visite als fixe Effekte. Der FEV_1%-Ausgangswert und das Alter gingen als Kovariablen ein und der innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelte Patient als zufälliger Effekt. In diesem Modell wurde die jeweilige Visite als Klassenvariable behandelt. Für die wiederholten Messungen wurde für denselben Patienten innerhalb jeder Studienphase eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix angenommen. Dieses Modell setzte zudem gleiche Varianzen der wiederholten Messungen und gleiche Kovarianzen zwischen jedem Messwertepaar innerhalb jedes Patienten voraus. Die Freiheitsgrade für den F-Test für fixe Effekte wurden mittels der *Kenward-Roger*-Approximation geschätzt. Aufgrund des Modells mit gemischten Effekten als primäres Analysemodell, basierend auf einer Schätzung der maximalen Wahrscheinlichkeit und der Annahme zufällig fehlender Werte in Abhängigkeit von fixen und zufälligen

		Effekten, wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen. Der aus diesem Modell ermittelte Haupteffekt der Behandlung wurde als mittlerer Behandlungseffekt (Wirksamkeit von Ivacaftor) über sämtliche Visiten nach der Baseline innerhalb der Behandlungsphase interpretiert. Es wurden der mittlere Behandlungseffekt, das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) sowie der zweiseitige p-Wert angegeben. Die Konsistenz des Behandlungseffekts über die Visiten nach der Baseline innerhalb der Behandlungsphase wurde anhand eines separaten MMRM-Modells mit der Behandlungssequenz, der Behandlungsphase, der Behandlung, der jeweiligen Visite innerhalb der Behandlungsphase und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte, dem innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelten Patient als zufälligem Effekt und dem Alter sowie dem FEV_1% zu Studienbeginn als Kovariablen untersucht. In diesem Modell wurde die jeweilige Visite als Klassenvariable behandelt. Es wurde eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Varianz angenommen. Im Falle von Hinweisen auf einen qualitativen Effekt der Interaktion zwischen Behandlung und Visite wurde eine deskriptive Zusammenfassung der Behandlungseffekte für jede Visite dargestellt, um die Art der Interaktion zu identifizieren. **Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts** ▪ **Unterschiedliche Varianz-Kovarianz-Matrizen im MMRM:** Ein autoregressives Modell erster Ordnung [AR(1)] wurde für das ansonsten unveränderte Modell der primären Analyse implementiert, falls keine Konvergenzprobleme in der primären Analyse auftraten. ▪ **Nichtparametrische Analyse:** *Wilcoxon*-Rangsummentest für gepaarte Stichproben bezüglich der Veränderung relativ zur Baseline in Woche 8 in jeder Behandlungsphase. Falls notwendig (z. B. bei schweren Verletzungen der Annahmen für das Modell der primären Analyse) wurde diese als die primäre Analyse betrachtet. ▪ **Kovarianzanalyse (ANCOVA):** ANCOVA bezüglich der Veränderung des FEV_1% relativ zur Baseline in Woche 8 in jeder Behandlungsphase als abhängige Variable, mit der Behandlung als Haupteffekt mit Adjustierung nach kontinuierlichen Werten für das Alter und FEV_1% zu Studienbeginn. Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Auswirkung fehlender Messwerte der Wirksamkeitsparameter auf den anhand des MMRM geschätzten Behandlungseffekt zu untersuchen: ▪ **LOCF-basierte MMRM-Analyse:** Fehlende Messwerte wurde mit den letzten nicht fehlenden FEV_1%-Beobachtungen derselben Studienphase ersetzt (*Last Observation Carried Forward*, LOCF), und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um

		der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken. ▪ **MMRM-Analyse basierend auf der Annahme des schlimmsten Falles:** Fehlende Messwerte wurde mit den kleinsten nicht fehlenden FEV_1%-Beobachtungen derselben Studienphase ersetzt, und die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken. ▪ **MMRM-Analyse mit Imputation auf Basis der Abbruchgründe:** Es wurden für sämtliche Patienten, welche die Behandlung vor dem Ende der Analysephase aus einem der nachfolgenden Gründe abbrachen, die kleinsten nicht fehlenden FEV_1%-Beobachtungen eingesetzt: Unerwünschtes Ereignis, Nichteinhaltung der Studienprozedere, Todesfall, Entscheidung des Arztes oder Notwendigkeit der Behandlung mit einer untersagten Medikation. Für sämtliche anderen Patienten mit fehlenden Messwerten wurde die LOCF-Methode zur Imputation fehlender Daten verwendet. Die vollständigen Daten wurden mittels des Modells mit gemischten Effekten analysiert. Es wurden mehrfache Imputationen vorgenommen, um der fehlenden Varianzinformation entgegenzuwirken. Die primäre Analyse wurde zudem anhand des PPS und des CCS wiederholt. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen auf Basis des PPS und des CCS durchgeführt. **Primäre Analysen der sekundären Endpunkte:** ▪ **Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert:** Die Analyse für diesen Parameter basierte auf einem linearen Modell mit gemischten Effekten mit der Behandlungssequenz, der Behandlungsphase und der Behandlung als fixen Effekten, der jeweiligen Visite innerhalb der Behandlungsphase und der Interkation zwischen Behandlung und Visite als zufälligen Effekten sowie einer Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter und FEV_1% als Kovariablen. In diesem Modell wurde die Visite als kontinuierliche Variable betrachtet (Anzahl Tage seit Tag 1 der jeweiligen Studienphase). Anhand dieses Modells wurde die Veränderung in Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert bestimmt. ▪ **Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß im Vergleich zum Ausgangswert:** Die Analyse dieses Parameters ähnelte derjenigen für die primäre Analyse des primären Endpunkts mit dem Chloridgehalt im Schweiß zu Studienbeginn als weiterer Kovariable. ▪ **Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Vergleich zum Ausgangswert:** Die Analyse dieses Parameters ähnelte derjenigen für die primäre Analyse des primären Endpunkts mit der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R zur Baseline

		als weiterer Kovariable. **Sensitivitätsanalysen der sekundären Endpunkte** ▪ **Konsistenz der Behandlung (Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß und der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R im Vergleich zum Ausgangswert):** Die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Visiten innerhalb der jeweiligen Behandlungsphase wurde in einem separaten MMRM-Modell evaluiert. Dieses beinhaltete die Behandlungssequenz, die Behandlungsphase, die Behandlung, die jeweilige Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte, den innerhalb der Behandlungssequenz geschachtelten Patient als zufälligen Effekt und das kontinuierliche Alter zu Studienbeginn, das FEV1% sowie den jeweiligen Wert der abhängigen Variable zur Baseline als Kovariablen. In diesem Modell wurde die jeweilige Visite als Klassenvariable behandelt. Es wurde eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix zur Modellierung der intraindividuellen Varianz angenommen. Im Falle von Hinweisen auf einen qualitativen Effekt der Interaktion zwischen Behandlung und Visite wurde eine deskriptive Zusammenfassung der Behandlungseffekte für jede Visite dargestellt, um die Art der Interaktion zu identifizieren. ▪ **Veränderung des altersabhängigen z-Werts des BMI im Vergleich zum Ausgangswert:** Falls diese Werte für eine ausreichende Patientenzahl verfügbar waren (d. h. für ≥5 Patienten in jeder Behandlungssequenz), wurden diese mittels eines *Linear Mixed Effects Models* (LMM) untersucht, das dem aus der primären Analyse der absoluten Veränderung des BMI ähnelte. ▪ **Pulmonale Exazerbationen** wurden anhand folgender Parameter untersucht: o **Ereignisfreies Intervall (Zeitdauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation):** Zur grafischen Aufbereitung der Daten wurden Überlebenszeitkurven gemäß der *Kaplan-Meier*-Methode erstellt, um die kumulativen Überlebensraten pro Studienarm zu schätzen. o **Anzahl pulmonaler Exazerbationen:** Die Ereigniszahl wurde anhand einer negativen Binomialregression analysiert. Dieses Modell verwendete eine zusammengesetzte, symmetrische Kovarianzmatrix und beinhaltete die Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsphase als Kovariablen sowie eine Adjustierung nach Altersgruppe und FEV_1% zu Studienbeginn. Der Logarithmus der Verweildauer in Studienteil 1 wurde in diesem Modell als Offset verwendet. Bei einer Patientenzahl von <5 mit

		Ereignissen in einem der Studienarme wurde keine negative Binomialregression, sondern ein *McNemar*-Test auf Grundlage einer Gruppierung der Daten in 0 Fälle und >0 Fälle durchgeführt. o **Dauer (Anzahl Tage):** Die Ereignisdauern wurden in Studienteil 1 nach der Verweildauer durch Multiplikation des Anteils der Tage mit dem entsprechenden Ereignis mit der erwarteten Gesamtzeit in jeder Behandlungsphase (d. h. 56 Tage in 8 Wochen) adjustiert. Die Analyse erfolgte anhand eines *Wilcoxon*-Rangsummentests zur Bestimmung von Unterschieden zwischen den Studienarmen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalyse des primären Endpunkts** Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden lediglich deskriptive Subgruppenanalysen durchgeführt und bestanden in zusammenfassenden Statistiken. Diese wurde verwendet, um die Möglichkeit einer Generalisierung der Befunde zu prüfen. Bei ≥5 Patienten in beiden Studienarmen in einer der unten beschriebenen Subgruppen, wurde innerhalb dieser Subgruppe eine modellbasierte Analyse durchgeführt, ähnlich der für die primäre Analyse beschriebenen. Es wurden zu jeder Visite grundsätzlich zumindest zusammenfassende Statistiken nach Studienarm dargestellt. Es wurden folgende Subgruppen verwendet: ▪ Alter zu Studienbeginn (6-11 Jahre [inklusive], 12-17 Jahre [inklusive] und ≥18 Jahre ▪ FEV_1% zu Studienbeginn (<70%, 70-90% [inklusive] und >90%) ▪ Geografische Region (Nordamerika und Europa) ▪ Geschlecht (weiblich und männlich) ▪ Infektionsstatus *mit Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn (ja und nein) Sämtliche Subgruppen wurden lediglich aus dem FAS ermittelt. **Subgruppenanalyse der sekundären Endpunkte** Die Subgruppenanalyse der sekundären Endpunkte entsprach derjenigen des primären Endpunktes. Zusätzlich zu den oben genannten Subgruppen wurde folgende Subgruppe verwendet: ▪ Veränderung des FEV_1% in Woche 8 gegenüber dem Wert zur Baseline bei mit Ivacaftor behandelten Patienten (≥5% und <5%)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	Gescreente Patienten: N=42 a) **Randomisierte Patienten:** N=39 Behandlungssequenz 1: n=20 Behandlungssequenz 2: n=19

	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) **Full Analysis Set (FAS):** N=39 Behandlungssequenz 1: n=20 Behandlungssequenz 2: n=19 c) Es wurden folgende Patientenpopulationen bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: **Full Analysis Set (siehe b)** **Per Protocol Set (PPS):** N=25 Behandlungssequenz 1: n=10 Behandlungssequenz 2: n=15 **Complete Case Set (CCS):** N=36 Behandlungssequenz 1: n=18 Behandlungssequenz 2: n=18 **Studienteil 1:** Behandlung vollständig abgeschlossen: N=36 (92,3%) Behandlungssequenz 1: n=18 (90,0%) Behandlungssequenz 2: n=18 (94,7%) Behandlungsabbrüche: N=3 (7,7%) Behandlungssequenz 1: n=2 (10,0%) Behandlungssequenz 2: n=1 (5,3%)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienteil 1: Behandlungsabbrüche: N=3 (7,7%)** Behandlungssequenz 1: n=2 (10,0%) Lost to Follow-up: n=1 (5,0%) Andere Gründe: n=1 (5,0%) Behandlungssequenz 2: n=1 (5,3%) Lost to Follow-up: n=0 Andere Gründe: n=1 (5,3%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: Juli 2012 Ende der Studie: Oktober 2013 (Studienteil 2) Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen: ▪ Screeningphase: Tag -35 bis Tag -15 vor der ersten Einnahme der Studienmedikation ▪ Run in-Phase: Tag -14 bis Tag -1 vor der ersten Einnahme der Studienmedikation ▪ Teil 1: Behandlungsphase 1 bis Behandlungsphase 2 ▪ Teil 2: Offene Studienphase: Woche 20 bis Woche 36 (die erste Ivacaftor-Dosis innerhalb der offen Studienphase sollte nach Beendigung der Messungen im Rahmen der Visite in Woche 20 verabreicht werden); die Visite in Woche 20 (Behandlungsphase 2) wurde auch als Visite 1 der offen Studienphase betrachtet. ▪ Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [±7 Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

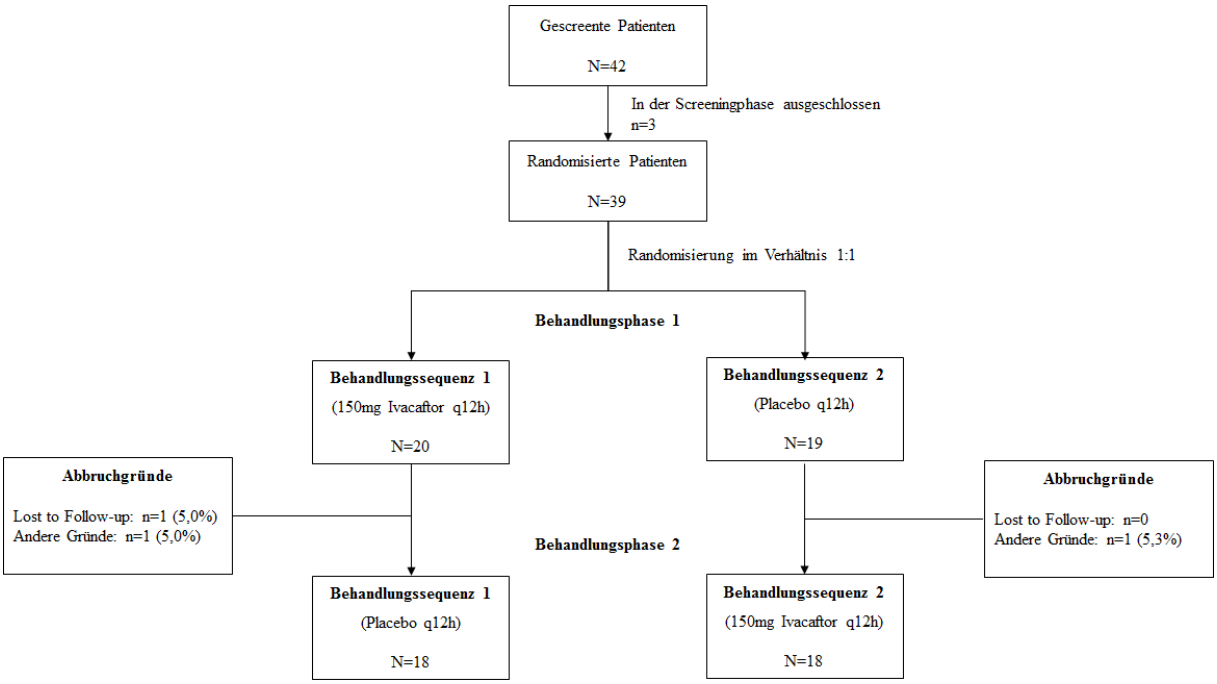


Abbildung 25: Patientenfluss der Studie VX12-770-111

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX12-770-111

Studie: VX12-770-111

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie VX12-770-111	A
Beschreibung der Randomisierungszuteilung des pharmazeutischen Unternehmers	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Teil 1 der Studie verlief für Patienten und behandelnde Personen verblindet, während die Verblindung in Teil 2 aufgehoben wurde. Im offenen Studienteil wurde nur noch Ivacaftor ohne Kontrollarm administriert, daher beschränkt sich die vorliegende Nutzenbewertung auf die Ergebnisse aus Studienteil 1. Entsprechend bestand eine dauerhafte Verblindung der Patienten und behandelnden Personen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Teil 1 der Studie verlief für Patienten und behandelnde Personen verblindet, während die Verblindung in Teil 2 aufgehoben wurde. Im offenen Studienteil wurde nur noch Ivacaftor ohne Kontrollarm administriert, daher beschränkt sich die vorliegende Nutzenbewertung auf die Ergebnisse aus Studienteil 1. Entsprechend bestand eine dauerhafte Verblindung der Patienten und behandelnden Personen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die exakte Methode zur Erzeugung der Randomisierungssequenz geht aus der Dokumentation des pharmazeutischen Unternehmers hervor und erfolgte über einen Computeralgorithmus mithilfe der Statistiksoftware SAS (SAS Institute, Inc., USA) [55]. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein interaktives Webdialogsystem (IWRS).

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden [52]. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle innerhalb von 8 Wochen mit insgesamt einem Patienten (2,6%) äußerst gering, und es wurden in dieser Studienphase keine schweren Protokollverletzungen berichtet. Die Analysepopulation bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten (FAS).

Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert, und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf Studienebene ist wahrscheinlich, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig betrachtet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Anmerkung: In der vorliegenden Nutzenbewertung kommt den Endpunkten „Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen“ und „Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen“ eine doppelte Rolle zu. Diese Parameter werden sowohl zur Untersuchung der Morbidität auch als Surrogat für Mortalität verwendet (siehe Abschnitt 4.5.4). Für diese beiden Endpunkte wird die Beurteilung der Verzerrungsaspekte im Folgenden daher in ihrer Funktion als Morbiditäts- und Mortalitätsparameter zusammengefasst und nicht einzeln dargestellt.

Endpunkt: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R innerhalb von 8 Wochen (Lebensqualität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht herangezogen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

Endpunkt: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) innerhalb von 8 Wochen (Morbidität / Mortalität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

Endpunkt: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut; z-Wert des BMI) innerhalb von 8 Wochen (Morbidität / Mortalität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)

Endpunkt: Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen (Morbidität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)

Endpunkt: Dauer der innerhalb von 8 Wochen aufgetretenen pulmonalen Exazerbationen (Morbidität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5)

Endpunkt: Inzidenz pulmonaler Exazerbationen bis Woche 8 (Morbidität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6)

Endpunkt: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß innerhalb von 8 Wochen (supportiv)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.9)

Endpunkt: Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8 (Sicherheit und Verträglichkeit)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Erhebung dieses Endpunkts verlief in Teil 1 der Studie mit dauerhaft bestehender Verblindung gegenüber der Intervention (Ivacaftor oder Placebo), sowohl für Patienten als auch für behandelnde Personen. Die Verblindung wurde in Teil 2 der Studie aufgehoben, die Ergebnisse aus diesem Studienteil wurden für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine verzerrenden Aspekte für diesen Endpunkt identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10)

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

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

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

---

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

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

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

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
   - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
   - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Begründung für die Einstufung: