

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet)**

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2014

## Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund .....	5
1. Einführung .....	7
2. Nutzenbewertung.....	10
2.1. Fragestellung.....	10
2.2. Zulassungsbegründende Studie .....	10
2.3. Liste der verwendeten Quellen.....	10
2.4. Studiencharakteristika .....	11
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	18
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	28
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU .....	42
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	44
3.1. Design und Methodik der Studie .....	44
3.2. Endpunkte und Effekte .....	47
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	53
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	54
Referenzen.....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angaben zu den Gating-Mutationen in der weltweiten CF-Mutationsdatenbank CFTR2

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudie 111

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Endpunkte in Studie 111

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente zur Morbidität und Lebensqualität (basierend auf Angaben aus Dossier und Studienbericht)

Tabelle 8: Studienergebnisse zur Wirksamkeit (Ivacaftor vs. Placebo)

Tabelle 9: Ergebnisse des primären Endpunkts für einzelne Gating-Mutationen

Tabelle 10: Zusammenfassung der Nebenwirkungen (nach 8 Wochen, Studienteil 1)

Tabelle 11: Nebenwirkungen nach Organklasse (Systemorganklasse und Preferred Terms)

Tabelle 12: Schwere Nebenwirkungen nach Organklasse

Tabelle 13: Nebenwirkungen möglicherweise assoziiert mit Wirkstoff nach Organklasse

Tabelle 14: Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen nach Organklasse und Preferred Term

Tabelle 15: Nebenwirkungen nach Subgruppen: Alter

Tabelle 16: Nebenwirkungen nach Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 17: Nebenwirkungen nach Subgruppen: FEV<sub>1</sub>(%)-Wert

Tabelle 18: Nebenwirkungen nach Subgruppen: geographische Region

Tabelle 19: Mittelwerte für den FEV<sub>1</sub>(%)-Wert zu verschiedenen Zeitpunkten in den Behandlungssequenzen

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DIOS	distales intestinales Okklusionssyndrom
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full analysis set
FEF <sub>25-75%</sub>	Forced expiratory flow (FEF) 25-75 %
FEV <sub>1</sub> (%)	Forciertes Einsekundenvolumen in Prozent der forcierten Vitalkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimal clinical important difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
N	Anzahl
nAWG	Neues Anwendungsgebiet
PPS	Per Protocol Set
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standard Deviation
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SS	Safety Set
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

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

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

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

In seiner Sitzung am 7. Februar 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 28. August 2014 hat der Wirkstoff Ivacaftor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. August 2014 ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zum Wirkstoff Ivacaftor eingereicht.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der VerfO das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung).

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor (nAWG) zieht der G-BA die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ivacaftor (nAWG) in seiner Sitzung am 25. November 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde

mit Schreiben vom 25. August 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Dezember 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

Bei Ivacaftor (nAWG) (Handelsname Kalydeco®) handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Potentioren zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Es handelt sich um Punktmutationen, bei denen das CFTR-Protein an der Zelloberfläche zwar vorhanden, das Gating, d. h. die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Ionenkanals, jedoch gestört ist. Zu der konkreten Zielpopulation (inklusive der erweiterten Zulassung) gehören:

- CF-Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren, die eine G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R Gating-Mutation im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel aufweisen.<sup>1</sup>

Die Gating-Mutation G551D führt zu einem Austausch der Aminosäure Glyzin durch Asparaginsäure und wird nur bei ca. 4-5 % der Mukoviszidose-Patienten beobachtet. Daher wurde Ivacaftor zur Behandlung der CF von der European Medicines Agency (EMA) am 8. Juli 2008 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ('orphan drug') ausgewiesen. Am 23. Juni 2012 erfolgte die EU-Zulassung für die Behandlung von Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation. Am 26. Juni 2014 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA die Zulassung auf weitere Gating-Mutationen ausgeweitet (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R). Diese Mutationen führen ebenfalls zum Austausch von Aminosäuren an verschiedenen Orten des CFTR-Proteins, mit dem Ergebnis, dass es zu einer Störung des Chloridtransports („gating“) kommt, obwohl genügend CFTR-Proteine an der Zellmembran vorhanden sind. In der Folge kommt es zu Lungenfunktionsstörungen durch zähes Sekret, Infektionen, Störungen der exkretorischen Pankreasfunktion und Entzündungsreaktionen. Wie Tabelle 1 zeigt, sind alle genannten non-Gating-Mutationen mit Pankreasinsuffizienz assoziiert.

Ivacaftor zielt darauf ab, den Chloridtransport durch den Kanal zu verbessern, in dem das Gating (Offenwahrscheinlichkeit des Ionenkanals im CFTR-Protein) verlängert wird und zu einer Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome – wie u.a. Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch viskösen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas – beiträgt. Die Einnahme von Ivacaftor (nAWG) erfolgt zweimal täglich alle 12 Stunden bevorzugt mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Die Zulassung für die EU wurde am 23. Juni 2012 für eine Dosierung von 150 mg (300 mg Tagesgesamtdosis) erteilt. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Inhibitoren sind Dosisanpassungen vorzunehmen. Zurzeit stehen für CF mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen symptomatische Therapieoptionen zur Kontrolle der mit dieser Erkrankung einhergehenden Symptome und Komplikationen zur Verfügung. Die einzige nicht-medikamentöse Therapieoption stellt die Lungentransplantation dar, die jedoch nur auf eingeschränkte Patienten-

---

<sup>1</sup> Auf Verlangen der EMA wurden zusätzlich Analysen für den primären Endpunkt sowie für den Schweißtest für jede Mutation durchgeführt. Aus der Analyse der Daten leitete die EMA ab, dass Ivacaftor für Patienten mit der G970R-Mutation nicht wirksam ist, daher umfasst das Anwendungsgebiet diese Mutation nicht.

populationen anwendbar ist und eigene Risiken sowohl vor und nach der Transplantation mit sich bringt.

In Tabelle 1 sind Angaben zu den Gating-Mutationen aus der internationalen Datenbank zur zystischen Fibrose zusammengestellt. Die Initiative hat u.a. zum Ziel, Mutationen bzw. Kombinationen von Mutationen hinsichtlich ihres Krankheitswerts zu kategorisieren (Castellani et al., 2013). In der Datenbank sind Daten von weltweit über 39.000 Patienten erfasst, inklusive Patientendaten aus dem deutschen CF-Register.

Hierzu wurden zunächst die vom Anwendungsgebiet von Ivacaftor umfassten Mutationen recherchiert. Für jede dieser Mutationen wurde die relative Häufigkeit, die Häufigkeit der Kombination mit der Mutation F508del sowie die Auswirkungen auf die Parameter Chloridkonzentration im Schweiß, Lungenfunktion, Pankreasinsuffizienz sowie Anteil der mit *P. aeruginosa*-Infizierten zusammengestellt.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, weisen die meisten Patienten mit nonG551D-Gating-Mutation ebenfalls eine erhöhte Chloridkonzentration im Schweiß sowie eine Pankreasinsuffizienz auf. Etwa die Hälfte weist einen positiven *P. aeruginosa*-Status auf. Auch die Beeinträchtigung der Lungenfunktion (sofern Daten vorliegen) ist über die Altersstrata vergleichbar.

Tabelle 1: Angaben zu den Gating-Mutationen in der weltweiten CF-Mutationsdatenbank CFTR2<sup>1)</sup>

Gating-Mutation	Anzahl N	Gating-Mutation in Kombination mit F508del N (%)	Chlorid-Konzentration im Schweiß (Kombination mit F508del / alle CF-Patienten), mEq/L <sup>2)</sup>	Lungenfunktion: Spanne FEV <sub>1</sub> (%) (Kombination mit F508del / alle CF-Patienten), Altersgruppen <sup>2)</sup>		Pankreasinsuffizienz (Kombination mit F508del / alle CF-Patienten) <sup>2)</sup> Anteil in %	Infektion mit P. aeruginosa (Kombination mit F508del / alle CF-Patienten) <sup>2)</sup> Anteil in %
				< 10 J.: 10-20 J.: > 20 J.:	71-121 (69-123/61-120) 39-115 (42-114 /42-115) 26-102 (26-99/25-102)		
G551D	1.392	980 (70,4)	102 (104/97)	< 10 J.: 10-20 J.: > 20 J.:	71-121 (69-123/61-120) 39-115 (42-114 /42-115) 26-102 (26-99/25-102)	93 (98/87)	56 (54/53)
G1244E	47	29 (61,7)	94 (99/97)	< 10 J.: 10-20 J.: > 20 J.:	k.A. (k.A./61-120) 51-109 (70-108) 34-108 (26-109)	76 (81/87)	59 (55/53)
G1349D	5	4 (80)	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.
G178R	48	31 (64,6)	103 (103/97)	< 10 J.: 10-20 J.: > 20 J.:	k.A. (k.A./61-120) 59-107 (68-108/42-115) 28-101 (29-97/25-102)	63 (64/87)	66 (71/53)
G551S	8	5 (62,5)	63 (69/97)	Alle Altersgruppen	68-128 (68-121/k.A.)	57 (50/87)	43 (40/53)
S1251N	85	69 (81,2)	87 (91/97)	< 10 J.: 10-20 J.: > 20 J.:	k.A. (k.A./61-120) k.A. (k.A./42-115) 35-95 (34-91/25-102)	83 (87/87)	55 (54/53)
S1255P	3	3 (100)	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.
S549N	83	50 (60,2)	99 (103/97)	< 10 J.: 10-20 J.: > 20 J.:	60-117 (81-117/61-120) 37-105 (46-103/42-115) 35-90 (41-91/25-102)	90 (89/87)	52 (58/53)
S549R	42	18 (42,9)	104 (114/97)	< 10 J.: 10-20 J.: > 20 J.:	59-130 (k.A./61-120) 58-103 (58-103/42-115) 41-88 (k.A./25-102)	82 (89/87)	56 (64/53)
G970R	9	7 (77,8)	97 (102/97)		k.A.	71 (100/87)	83 (83/53)

<sup>1)</sup> Quelle: [www.cftr2.org](http://www.cftr2.org) / Stand: 09.09.2014

<sup>2)</sup> Die Werte vor der Klammer beziehen sich auf die Patienten mit der jeweiligen Gatingmutation unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Der erste Wert in den Klammern bezieht sich auf die Patienten mit Gatingmutation in Kombination mit F508del auf dem zweiten Allel, der zweite auf alle CF-Patienten ohne Bezug zu einer spezifischen Mutation (inkl. F508del).

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1. Fragestellung

Ivacaftor (nAWG) ist ein Orphan Drug zur Behandlung der CF. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen. Bei Ivacaftor (nAWG) handelt es sich um das einzige Arzneimittel, das für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist.

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 3 Kapitel, in denen die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung vorgestellt werden. Dabei handelt es sich um eine Darstellung der pivotalen Zulassungsstudie mit ihren Charakteristika und den gewählten Endpunkten bzw. den Erhebungsinstrumenten, die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene, eine Wiedergabe der wesentlichen Ergebnisse und einer abschließenden Bewertung der Studienunterlagen.

### 2.2. Zulassungsbegründende Studie

Die der Zulassung zugrunde liegende pivotale Studie ist:

- Studie VX12-770-111 (Phase III): randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie (Teil 1) mit Open-Label-Periode (Teil 2) zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer non-G551D-CFTR-Gating-Mutation auf mindestens einem Allel.

Teil 2 als offene Erweiterungsphase war zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht abgeschlossen, es lagen auch keine Zwischenergebnisse vor.

### 2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivacaftor (nAWG) wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie VX12-770-111
- Herstellerdossier zu Ivacaftor
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2014) und Clinical Critical Assessment Report

## 2.4. Studiencharakteristika

Bei der Studie VX12-770-111 (im Folgenden Studie 111 genannt) handelt es sich um die der Zulassung zugrunde liegende Hauptstudie. Es handelt sich um eine Phase-III-Studie, die multizentrisch, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert mit Crossover-Design die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo über eine jeweils 8-wöchige Behandlungsphase mit einer erweiterten offenen Behandlungsphase für weitere 16 Wochen untersucht hat. Dabei schloss Studie 111 Patienten mit einer non-G551D-Gating-Mutation im Alter von 6 Jahren oder älter ein.

Die Nutzenbewertung stützt sich auf diese pivotale Zulassungsstudie sowie auf das Herstellerdossier und die Unterlagen der EMA. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen lediglich Daten aus der 8-wöchigen Behandlungsphase vor.

In dieser Studie war, wie in den Studien 102 und 103, die Anwendung von hypertonen Natriumchlorid-Inhalationen während der randomisierten Phase nicht erlaubt.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudie 111

Studie	VX12-770-111
<b>Design</b>	RCT (Phase III), doppelblind, placebokontrolliert, 1:1 randomisiert in zwei Behandlungssequenzen und Crossover nach 8 Wochen: Ivacaftor→Wash-out→Placebo oder Placebo→Wash-out→Ivacaftor Randomisierung stratifiziert nach Alter (6-11 J., 12-17 J., ≥ 18 J.) und FEV <sub>1</sub> -Wert (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 %, > 90 %)
<b>Population</b>	<p>Patienten mit CF und non-G551D-Gating-Mutation im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel im Alter ab 6 Jahren.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CF-Patienten beiderlei Geschlechts mit bestätigter CF-Diagnose und chronischer sinopulmonarer Erkrankung</li> <li>• Vorliegen einer der folgenden Mutationen auf mind. einem Allel: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D</li> <li>• FEV<sub>1</sub> ≥ 40 %</li> <li>• Alter ≥ 6 Jahre</li> <li>• Gewicht ≥ 15 kg</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• G551D-Gating-Mutation auf mind. 1 Allel</li> <li>• pulmonale Exazerbation, akute Infektion des Respirationstrakts oder Therapieänderung aufgrund von Lungenerkrankung 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>• Schwangerschaft, Stillzeit</li> <li>• Hämoglobin &lt; 10 g/dL</li> <li>• eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion</li> <li>• Inhalation hypertoner Salzlösung</li> <li>• Einnahme von Inhibitoren / Induktoren von Cytochrom P450 3A</li> <li>• Katarakt oder andere Form der Linsentrübung</li> </ul>

<b>Studie</b>	<b>VX12-770-111</b>
<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<u>Sequenz 1:</u> Ivacaftor 150 mg oral→Wash-out→Placebo N=20 <u>Sequenz 2:</u> Placebo→Wash-out→Ivacaftor 150 mg oral N=19
<b>Studiendauer</b>	<i>Teil 1</i> <u>Run-in-Phase:</u> 14 Tage <u>Behandlungsphase Sequenz 1:</u> 8 Wochen <u>Wash-out-Phase zwischen den Sequenzen:</u> 4-8 Wochen <u>Behandlungsphase Sequenz 2:</u> 8 Wochen  <i>Teil 2</i> <u>Offene Nachbeobachtungsphase:</u> 16 Wochen <u>Verlaufskontrolle:</u> 4 Wochen ± 7 Tage nach letzter Dosisaufnahme  Gesamte Dauer des Verbleibs je Patient in der Studie: ca. 40 Wochen (ohne Run-in-Phase)
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	12 Zentren Nordamerika, Europa Teil 1: 07/2012 – 05/2013 Teil 2: noch nicht abgeschlossen
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte</b>	<i>Teil 1</i> <u>Primär<sup>1)</sup>:</u> Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1 (%)) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung. ----- <u>Sekundär<sup>1)</sup>:</u> 1. Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung 2. Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung 3. Veränderung in der respiratorischen Domäne im revidierten CF-Fragebogen (CFQ-R) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung  <u>Sicherheit<sup>2)</sup>:</u> Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Dokumentation anormaler Laborwerte (Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation), Augenuntersuchungen, EKG, Erhebung der Vitalparameter. ----- <u>Tertiär:</u> • Daten zur Pharmakokinetik

Studie	VX12-770-111
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonale Exazerbationen</li> <li>• Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen im CFQ-R im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung</li> <li>• Veränderung des Gewichts und der Größe im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline)</li> <li>• CF-bezogene Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS [Distal Intestinal Obstruction Syndrome])</li> <li>• Veränderung von Entzündungsmediatoren (Leukozyten, CRP, IgG, IL-8) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline)</li> <li>• Veränderung von qualitativen mikrobiologischen Kulturen (Rachenabstrich, spontanes Expektorat) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline)</li> </ul> <p><i>Teil 2</i> Identisch mit Teil 1, aber nach jeweils 24 Wochen Behandlung</p>

<sup>1)</sup> Basierend auf dem full analysis set (FAS): „Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie randomisiert“, d. h. dass die Patienten entsprechend dem Studienarm analysiert wurden, in den sie randomisiert worden waren, nicht nach der eigentlich erhalten Medikation. Alle Analysen außer der Sicherheitsanalysen erfolgten anhand des FAS.“

<sup>2)</sup> Basierend auf dem safety set (SS): „Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie behandelt“, d. h. dass die Patienten nach der eigentlich erhalten Medikation analysiert wurden, nicht entsprechend dem Studienarm, in den sie randomisiert worden waren.“

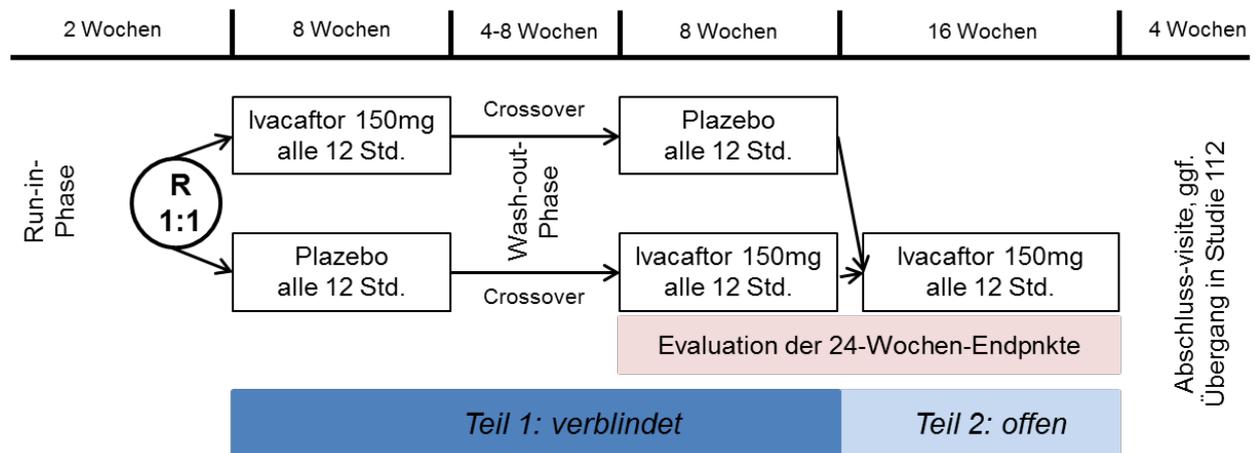


Abbildung 1: Studiendesign der Studie 111

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention

Studie	Intervention	Kontrolle
<b>VX12-770-111</b>	<p>Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden, oral über einen Zeitraum von bis zu 32 Wochen. Dabei wurde den Patienten empfohlen, die Tablette 30 Minuten nach der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit/Snack und die Studienmedikation möglichst zum selben Zeitpunkt einzunehmen.</p> <p>Es bestanden folgende Restriktionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht erlaubt ab 14 Tage vor erster Dosis und während Teil 1 der Studie: Grapefruit und -saft, Pomeranzen und -marmelade</li> <li>• Nicht erlaubt ab 4 Wochen vor erster Dosis während Teil 1 bis zur Follow-up-Visite: Inhalierbare hypertone Salzlösung</li> <li>• Nicht erlaubt ab 14 Tage vor erster Dosis und während Teil 1 der Studie: Einnahme von Inhibitoren / Induktoren von Cytochrom P450 3A</li> <li>• Kommerziell erhältliches Ivacaftor</li> </ul> <p><u>Begleitmedikation:</u> Unerlaubte Begleitmedikation war in den Ausschlusskriterien definiert (siehe Restriktionen). Begleitmedikation wurde bei jeder Visite im Rahmen der Studie erfasst. Medikamente, die ab 28 Tage vor Studieneinschluss eingenommen wurden, wurden als Vormedikation (prior medication) erfasst, ab der ersten Dosis als Begleitmedikation (concomitant medication). Begleitmedikation zur Symptomkontrolle war demnach erlaubt.</p> <p><u>Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation:</u> Wurde eine Dosis bis zu 6 Std. nach der vorgesehenen Einnahme vergessen, dann sollte die Dosis unmittelbar mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen und danach der übliche Rhythmus wiederhergestellt werden; nach mehr als 6 Stunden wurde die Dosis ausgelassen. Dosismodifikation war untersagt. Falls eine Änderung der Dosierung aufgrund von Toxizität erfolgte, wurde das Vorgehen mit dem Medical Monitor diskutiert und fallweise entschieden.</p>	Placebo alle 12 Stunden (oral) über einen Zeitraum von bis zu 32 Wochen

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	VX12-770-111
N	<p><u>Randomisierte Population:</u> N (total)=39 (42 für Studieneinschluss gescreent) Sequenz 1: N=20 Sequenz 2: N=19</p> <p><u>FAS-/Safety-Population:</u> N (total)=39 Sequenz 1: N=20 Sequenz 2: N=19</p>
Studienabbrecher N (%)	<p>3 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab: 2 in Sequenz 1 und 1 in Sequenz 2. 37 Patienten (19 aus Sequenz 1 plus 18 aus Sequenz 2) wurden mit Placebo und 38 (20 aus Sequenz 1 und 18 aus Sequenz 2) mit Ivacaftor behandelt. Demnach beendeten 92,3 % der randomisierten Patienten Studienteil 1.<sup>1)</sup></p> <p><u>Studie vorzeitig abgebrochen:</u> Sequenz 1: 2 (10 %) Sequenz 2: 1 (5,3 %)</p>

<b>Studie</b>	<b>VX12-770-111</b>
Durchschnittsalter in Jahren (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 22,8 (12,96) / 23 (6-57) <u>Sequenz 1:</u> 23,8 (13,25) / 24 (6-57) <u>Sequenz 2:</u> 21,7 (12,92) / 15 (6-47)
Geschlecht w/m (%)	<u>Gesamt:</u> 17 (43,6) / 22 (56,4) <u>Sequenz 1:</u> 7 (35) / 13 (65) <u>Sequenz 2:</u> 10 (52,6) / 9 (47,4)
Abstammung (%)	<u>Gesamt:</u> 74,4 % weiß, 5,1 % schwarz, 20,5 % nicht erhoben <u>Sequenz 1:</u> 75 % weiß, 5 % schwarz, 20 % nicht erhoben <u>Sequenz 2:</u> 73,7 % weiß, 5,3 % schwarz, 21,1 % nicht erhoben
Ethnizität N (%)	<u>Gesamt:</u> 28 (71,8) nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, hispanisch oder lateinamerikanisch 3 (7,7), keine Angaben 8 (20,5) <u>Sequenz 1:</u> 15 (75,0) nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, hispanisch oder lateinamerikanisch 1 (5,0), keine Angaben 4 (20,0) <u>Sequenz 2:</u> 13 (68,4) nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, hispanisch oder lateinamerikanisch 2 (10,5), keine Angaben 4 (21,1)
Geographische Region N (%)	<u>Gesamt:</u> Nordamerika 22 (56,4) / Europa 17 (43,6) <u>Sequenz 1:</u> Nordamerika 11 (55,0) / Europa 9 (45,0) <u>Sequenz 2:</u> Nordamerika 11 (57,9) / Europa 8 (42,1)
Durchschnittlicher FEV <sub>1</sub> (%) (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 78,4 (21,0) / 84,5 (42,9-118,7) <u>Sequenz 1:</u> 77,7 (21,6) / 80,4 (42,9-118,7) <u>Sequenz 2:</u> 79,1 (20,9) / 85,6 (43,0-104,1)
FEV <sub>1</sub> (%) (SD) nach prästratifizierten Subgruppen N(%)	<u>Gesamt:</u> < 70 %: N=13 (33,3) ≥ 70 % - ≤ 90 %: N=12 (30,8) ≥ 90 %: N=14 (35,9) <u>Sequenz 1:</u> < 70 %: N=7 (35) ≥ 70 % - ≤ 90 %: N=6 (30) ≥ 90 %: N=7 (35) <u>Sequenz 2:</u> < 70 %: N=6 (31,6) ≥ 70 % - ≤ 90 %: N=6 (31,6) ≥ 90 %: N=7 (36,8)
Durchschnittlicher BMI in kg/m <sup>2</sup> (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 22,1 (5,0) / 21,3 (14,5-38,5) <u>Sequenz 1:</u> 22,3 (4,1) / 21,7 (15,5-31,2) <u>Sequenz 2:</u> 22,0 (5,9) / 20,3 (14,5-38,5)
Durchschnittliche Chloridkonzentration in mmol/L (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 97,5 (18,6) / 102,0 (12-121,5) <u>Sequenz 1:</u> 94,6 (22,7) / 101,8 (12-118) <u>Sequenz 2:</u> 100,7 (12,8) / 104,5 (75,5-121,5)

Studie	VX12-770-111
Symptome N (%) <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CF-Lungenerkrankung: gesamt: 38 (97,5) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 19 (95,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 19 (100,0)</li> </ul> </li> <li>• Pankreasinsuffizienz: gesamt: 31 (79,5) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 14 (70,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 17 (89,5)</li> </ul> </li> <li>• chronische Sinusitis: gesamt: 17 (43,6) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 8 (40,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 9 (47,4)</li> </ul> </li> <li>• Asthma: gesamt: 15 (38,5) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 6 (30,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 9 (47,4)</li> </ul> </li> <li>• Trommelschlegelfinger: gesamt: 14 (35,9) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 8 (40,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 6 (31,6)</li> </ul> </li> <li>• gastroösophagealer Reflux (GERD): gesamt: 12 (30,8) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 6 (30,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 6 (31,6)</li> </ul> </li> <li>• nasale Polypen: gesamt: 12 (30,8) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 4 (20,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 8 (42,1)</li> </ul> </li> <li>• erhöhte Leberenzyme: gesamt: 10 (25,6) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 6 (30,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 4 (21,1)</li> </ul> </li> <li>• nasale Polypektomie: gesamt: 9 (23,1) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sequenz 1: 4 (20,0)</li> <li>○ Sequenz 2: 5 (26,3)</li> </ul> </li> </ul>
Lebensqualität (CFQ-R), Mean (SD)	<u>Placebo</u> : 74,55 (20,62) <u>Ivacaftor</u> : 70,61 (17,41)
Sonstige	Erlaubte Begleitmedikation: Mit Ausnahme von Levofloxazin (16,2 % in Placebo-Gruppe vs. 2,6 % in Ivacaftor-Gruppe) keine signifikanten Gruppenunterschiede. Am häufigsten erhielten die Patienten Dornase Alfa (81,1 vs. 78,9 %), Pancreatin (64,9 vs. 63,2 %), Azithromycin (51,4 vs. 52,6 %) und Salbutamol (43,2 vs. 44,7 %), Seretide [Kombination aus Salmeterol und Fluticason] (35,1 vs. 31,6 %), Vitamine (32,4 vs. 31,6 %), Colecalciferol (29,7 vs. 28,9 %) und Natriumchlorid (27,0 vs. 23,7 %). Die Behandlungcompliance wird in der Placebo-Gruppe mit 97,3 % und in der Ivacaftor-Gruppe mit 99 % angegeben.

<sup>1)</sup> Ein Patient war lost to follow-up, 2 Patienten schieden aus, weil die Wash-out-Periode wg. Antibiotikatherapie verlängert werden musste.

<sup>2)</sup> Nur Symptome aufgelistet, die bei mind. 20 % der Patienten zu Baseline vorhanden waren.

Die Tabellen 2 bis 4 beschreiben das Design und die wesentlichen Charakteristika der Studien bzw. Studienpopulation zur Nutzenbewertung. Bei der pivotalen Zulassungsstudie (111) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie im Crossover-Design, in denen Patienten ab 6 Jahren mit Ivacaftor oder Placebo behandelt wurden.

Die Populationen zwischen den beiden Studienarmen der jeweiligen Studie waren vergleichbar und wiesen keine relevanten Unterschiede bezüglich Alter, Abstammung, Region und den Baselinecharakteristika (FEV<sub>1</sub>, Gewicht, BMI, Chloridkonzentration im Schweiß, Symptome) auf. In Sequenz 1 war der Anteil der weiblichen Patienten niedriger (35 vs. 52 %) als in Sequenz 2. Begleitmedikation und Compliance waren vergleichbar, lediglich Levofloxazin wurden häufiger in der Placebo-Gruppe verwendet (16,2 vs. 2,6 %).

Somit erhielten alle Patienten in beiden Studien während des gesamten Studienverlaufes eine neben der Studienbehandlung verabreichte Begleitmedikation. Dies umfasste insbesondere Arzneimittel zur Behandlung der Lungenfunktion. Diese sollten der individuellen Kontrolle der mit CF-assoziierten Symptome dienen. Dabei unterschied sich die Einnahme der Begleitmedikationen in den Behandlungssequenzen nicht wesentlich (vgl. Tabelle 4). Auch bzgl. der medikamentösen Vorbehandlung zeigten sich keine wesentlichen Dysbalancen (Daten nicht dargestellt).

Als primärer Endpunkt wurde die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>(%) relativ zum Ausgangswert nach 8 Wochen definiert. Die sekundären Endpunkte waren: 1. Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung; 2. Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung; 3. Veränderung in der respiratorischen Domäne im revidierten CF-Fragebogen (CFQ-R) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung.

Des Weiteren wurden noch folgende tertiäre Endpunkte festgelegt: Daten zur Pharmakokinetik, pulmonale Exazerbationen, Veränderung in den nicht-respiratorischen Domänen im CFQ-R im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung, Veränderung des Gewichts und der Größe im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline), CF-bezogene Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS [Distal Intestinal Obstruction Syndrome]), Veränderung von Entzündungsmediatoren (Leukozyten, CRP, IgG, IL-8) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline), Veränderung von qualitativen mikrobiologischen Kulturen (Rachenabstrich, spontanes Expektorat) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline).

Die Sicherheitsaspekte im Studienverlauf waren: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Laborwerte außerhalb des Referenzwertes (Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen), standardisierte EKG bzw. ambulantes EKG-Monitoring, Augenuntersuchungen, Vitalparameter.

Es wurden zudem deskriptive Subgruppenanalysen durchgeführt für die folgenden Parameter: Alter (6-11, 12-17,  $\geq 18$  J.), FEV<sub>1</sub>-Wert (< 70 %,  $\geq 70$  % bis  $\leq 90$  %, > 90 %), geographische Region (Nordamerika, Europa), Geschlecht und *P. aeruginosa*-Infektionsstatus zu Baseline (ja/nein).

## 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 5 dargestellten eingestufteten Endpunkte berücksichtigt. Vom pU wurden noch weitere Endpunkte als patientenrelevant eingestuft. Dem wird nicht in allen Fällen gefolgt. Hierzu gehören die Einstufung der Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>(%)) als Mortalitätsendpunktsurrogat, die sekundären Endpunkte Chloridkonzentration im Schweißtest als Mortalitäts- sowie Morbiditätsendpunkt und die Veränderung des BMI als Mortalitätsendpunktsurrogat.

In der Studie war das Auftreten von CF-bezogenen Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS) als tertiärer Endpunkt definiert. Diese Ereignisse wurden aber auch als unerwünschte Ereignisse in der Organklasse der gastrointestinalen Ereignisse erfasst (Tabelle 12). Auch im EPAR werden diese Komplikationen als schwere unerwünschte Ereignisse diskutiert, nicht als tertiäre Studienendpunkte. Aus diesen Gründen wurde von einer Bewertung als Morbiditätsendpunkt abgesehen.

Ebenfalls als tertiäre Endpunkte wurden pulmonale Exazerbationen in der Studie erhoben. Aufgrund der Bedeutung für die Patienten, wurden diese Ereignisse ebenfalls als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

*Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte*

Endpunkt	Kategorie
absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> (%) relativ zum Ausgangswert nach 8 Wochen <sup>1)</sup>	Morbidität
Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung <sup>2)</sup>	
Pulmonale Exazerbationen (zu Woche 8) <sup>3)</sup>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R <sup>4)</sup>	Lebensqualität
Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE <sup>5)</sup>	Sicherheit

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Des Weiteren werden normierte z-Werte angegeben.

<sup>3)</sup> Definiert als Therapie mit einem neuen Antibiotikum oder Änderung der antibiotischen Therapie (oral, inhalativ, iv) aufgrund von  $\geq 4$  sinopulmonalen Zeichen/Symptomen (inkl. Husten, Auswurf, Dyspnoe, Fieber usw.).

<sup>4)</sup> Verwendung von 4 Versionen des Fragebogens (3 selbstberichtete Versionen für die Altersgruppen 6-11; 12-13 und Jugendliche/Erwachsene sowie eine Version für Eltern).

<sup>5)</sup> Laborwerte außerhalb des Referenzwertes (Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen), standardisierte EKG bzw. ambulantes EKG-Monitoring, Augenuntersuchungen, Vitalparameter.

### 2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential der Studie wurde mit dem 'Risk of Bias Tool', sowohl auf Studienebene als auch zu einzelnen Endpunkten, getrennt eingeschätzt (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.1, S. 119 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 8).

Es handelt sich hier um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Endpunkte adäquat operationalisiert und erhoben wurden. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und auf Endpunktebene ist insgesamt als niedrig einzustufen (vgl. Tabelle 6).

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine Phase-III-Studie, die multizentrisch, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert mit Crossover-Design die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo über eine jeweils 8-wöchige Behandlungsphase mit einer erweiterten offenen Behandlungsphase für weitere 16 Wochen untersucht hat. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in eine der Behandlungssequenzen Ivacaftor→Wash-out→Placebo oder Placebo→Wash-out→Ivacaftor randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (6-11 J., 12-17 J., ≥ 18 J.) und FEV<sub>1</sub>(%)-Wert (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 %, > 90 %). Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS). Die Zubereitungen von Ivacaftor und Placebo waren äußerlich nicht voneinander unterscheidbar.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

*Tabelle 6: Verzerrungspotential der Endpunkte in Studie 111*

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Hinweise auf Verzerrung	Verzerrungspotential Endpunkt
<b>Morbidität</b>					
Primärer Endpunkt: absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> (%) relativ zum Ausgangswert nach 8 Wochen	ja	ja	nein	nein	niedrig
Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen	ja	ja	nein	nein	niedrig
Pulmonale Exazerbationen (zu Woche 8)	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Lebensqualität</b>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE	ja	ja	nein	nein	niedrig

### 2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 7.

*Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente zur Morbidität und Lebensqualität (basierend auf Angaben aus Dossier und Studienbericht)*

<b>Morbiditätseendpunkte</b>	
<b>FEV<sub>1</sub>(%)</b>	
<b>Endpunkt / Messinstrument</b>	<b>Absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>(%) relativ zum Ausgangswert nach 8 Wochen Behandlung (primärer Endpunkt)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Erhebung des FEV<sub>1</sub>(%) erfolgte nach den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS). FEV<sub>1</sub>-Wert normalisiert für Alter, Geschlecht und Größe (Hankinson-Gleichung für Männer ≥ 18 J. bzw. Frauen ≥ 16 J., Wang-Gleichung für 6- bis 17-jährige Jungen und Mädchen).</p> <p><u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier und den Studienberichten:</u> Der pU gibt an, dass sich in der Pneumologie die Messung des FEV<sub>1</sub> „als gesicherte Kenngröße zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben mit höchster Evidenz (Evidenzgrad A) etabliert“ habe und in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen wurde. Ebenso werde FEV<sub>1</sub> bei Lungenerkrankungen als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen und der Lebensqualität herangezogen. Damit der FEV<sub>1</sub> vergleichbar sei, werden die Werte für Alter, Körpergröße und Geschlecht normalisiert und als prozentualer Anteil desselben angegeben: FEV<sub>1</sub>(%). Zudem wird FEV<sub>1</sub>(%) als Surrogat für die Mortalität vorgeschlagen (bzw. als Prädiktor für das Patientenüberleben angesehen). Hierfür werden mehrere Studien zitiert, die eine entsprechende Korrelation ausweisen. Insbesondere verweist der pU auf die European Medicines Agency Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis (2008), in der FEV<sub>1</sub>(%) als Endpunkt empfohlen wird mit folgender Begründung: <i>“FEV1 is the recommended primary endpoint (because the initial pulmonary defect in CF is obstructive); FEV1 is easy to measure but should be standardised to decrease variability. (...)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rate of decline in FEV1 has been demonstrated to correlate with survival and to be the strongest clinical predictor of mortality, with a more marked effect in patients with pancreatic-insufficient disease. This prognostic value increases when patients grow older, with a plateau at the age of 15.</i></li> </ul>

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
	<p><i>FEV1 is repeatable and, adjusted for age and sex, has been shown to be a cofactor for mortality.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Effect size: a clinically relevant change in FEV1 should be defined and justified a priori, and the study should be powered accordingly.</i></li> <li>• <i>The frequency of FEV1 measurements depends on the protocol and has to be justified.</i></li> <li>• <i>The time point for the clinical endpoint should allow concluding on the long-term benefit for the patient. Therefore, a study duration of at least 6 months is recommended for the demonstration of efficacy (based on repeated measurements of FEV1), with a (pre-defined in the protocol) 12-month follow-up for safety.”</i></li> </ul> <p><u>Vom pU zitierte Quellen:</u></p> <p>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.</p> <p>Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. <i>Pediatric research</i>. 1997;41(2):161-5.</p> <p>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. <i>Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i>. 2008;7(6):537-42.</p> <p>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.</p> <p>Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. <i>Pneumologie</i>. 2007;61(5):e1-40.</p> <p>Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.</p> <p>Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. <i>The New England journal of medicine</i>. 1992;326(18):1187-91.</p> <p>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. <i>Thorax</i>. 1997;52(4):313-7.</p> <p>Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. <i>American journal of epidemiology</i>. 2001;153(4):345-52.</p> <p>Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. <i>Statistics in medicine</i>. 2002;21(9):1271-87.</p> <p>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. <i>Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i>. 2012;11(1):24-9.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorge-</b>	Neben dem Studienprotokoll des pU wird die aktuelle Leitlinie der EMA (2008) zur klinischen Entwicklung von medizinischen Produkten bei Behandlung der CF zitiert. Nach Angaben der EMA besteht eine Korrelation zwischen der Rückgangsrate des FEV <sub>1</sub> (%) und dem Überleben. Der

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
<b>legten Quellen bzw. Validierungsstudien</b>	<p>FEV<sub>1</sub>(%) (adjustiert für Alter und Geschlecht) wird als stärkster klinischer Prädiktor für die Mortalität gesehen, mit einem merklicheren Effekt bei Patienten, deren Erkrankung mit einer Pankreas-Insuffizienz einhergeht. Dies wird dadurch begründet, dass der anfängliche pulmonale Defekt bei CF obstruktiv ist. Der prognostische Effekt steigt mit dem Alter, mit einem Höhepunkt bei 15 Jahren. Laut Leitlinie ist der FEV<sub>1</sub>(%) leicht zu messen, soll jedoch standardisiert erhoben werden, um eine Variabilität zu vermeiden. Zu der Häufigkeit der Messungen des FEV<sub>1</sub>(%) in Studien wird keine konkrete Angabe in der Leitlinie gemacht, jedoch wird eine 6-monatige Studiendauer für die Demonstration der Wirksamkeit des FEV<sub>1</sub>(%) und eine 12-monatige Nachbeobachtungsdauer für Sicherheitsaspekte empfohlen. Als wichtiger Hinweis wird angeregt, dass der FEV<sub>1</sub>(%) durch weitere, klinisch relevantere Endpunkte gestützt werden soll. Hierzu werden folgende Endpunkte von der EMA aufgeführt: Anzahl und Zeit bis zu einer Exazerbation; Anteil der Patienten mit einer reduzierten Anzahl oder Dauer bis zu einer Exazerbation; Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen; Anzahl von i.v.-Behandlungen; Gewichtsveränderung.</p> <p>Der Operationalisierung des Endpunkts kann gefolgt werden.</p> <p>Die weiteren Quellen werden im Dossier bei der Darstellung des Überlebensmodells zitiert. Dabei handelt es sich vorwiegend um Übersichtsarbeiten, Leitlinien und prognostische Modellierungen.</p> <p>Die Berechnung einer Korrelation aus Beobachtungsstudien oder Modellierungen kann nicht mit Surrogatvalidierung gleichgesetzt werden; Kriterien für Surrogatendpunkte werden im IQWiG-Methodenpapier (2013) beschrieben: „Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird“ (IQWiG-Methoden 4.1, S. 32). „Diese Verfahren bedürfen in der Regel einer Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden“ (ebd. S. 33). Ein entsprechendes Validierungsverfahren wurde vom pU nicht vorgelegt, vielmehr wurden lediglich Studien präsentiert, die den Prädiktionseffekt des FEV<sub>1</sub>(%) auf die Mortalität zeigen. Der Endpunkt FEV<sub>1</sub>(%) wird daher als Morbiditätsendpunkt eingestuft.</p>
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID?</b>	<p>Der pU gibt an, dass sich eine MID beim FEV<sub>1</sub>(%) bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) ableiten lasse, da diese aufgrund des obstruktiven Charakters mit CF vergleichbar sei. Die MID betrage bei COPD 100-140 ml. Die absolute Veränderung in der Studie 111 beim FEV<sub>1</sub>(%) in der Ivacaftor-Gruppe betrug 10,678 % gegenüber Placebo, was laut pU einem Unterschied im Volumen von 349 ml entspreche. Somit liege der erreichte Effekt oberhalb der Relevanzschwelle.</p>
<b>BMI</b>	
<b>Endpunkt / Messinstrument</b>	<b>Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung</b> <i>(sekundärer Endpunkt)</i>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier und den Studienberichten:</u></p> <p>Der BMI wurde zu mehreren Erhebungszeitpunkten als Quotient von Körpergewicht (ohne Schuhe) und Körpergröße zum Quadrat (ohne Schuhe) bestimmt. Für Gewicht, Größe und BMI wurden anhand von Wachstums-</p>

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
	<p>tabellen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nach Alter und Geschlecht adjustierte z-Werte ermittelt.</p> <p>Der pU verweist auf die Bedeutung des Gewichts bzw. des BMI für die Langzeitprognose bei CF sowie auf die erwähnte Empfehlung der EMA, diesen Endpunkt im Rahmen von Studien zur Bewertung der Wirksamkeit zu erheben.</p> <p><u>Vom pU zitierte Quellen:</u></p> <p>Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. <i>The New England journal of medicine</i>. 1995;332(13):848-54.</p> <p>Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: a randomized controlled trial. <i>JAMA: the journal of the American Medical Association</i>. 2003;290(13):1749-56.</p> <p>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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: a randomized controlled trial. <i>JAMA: the journal of the American Medical Association</i>. 2010;303(17):1707-15.</p> <p>Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. <i>Pediatric pulmonology</i>. 2007;42(6):525-32.</p> <p>Müller F-M. Schwerpunkt - die kranke Lunge 2003 03.08.2012. Available from: <a href="http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kinderklinik/pdf_downloads/Mukoviszidose.pdf">http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kinderklinik/pdf_downloads/Mukoviszidose.pdf</a>.</p> <p>Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i>. 1996;154(5):1229-56.</p> <p>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. <i>The American journal of gastroenterology</i>. 2000;95(8):1932-8.</p> <p>Heubi JE. Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis Patients 2007 03.04.2012. Available from: <a href="http://www.touchbriefings.com/pdf/2901/heubi.pdf">http://www.touchbriefings.com/pdf/2901/heubi.pdf</a>.</p> <p>Wächtershäuser A, Bargon JG, Stein J. Ernährung bei Mukoviszidose. <i>Ernährungs-Umschau</i>. 2002;49(10):380-5.</p> <p>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz 2011 [07.08.2014]. Available from: <a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-020l_S1_Mukoviszidose_Ern%C3%A4hrung_exokrine_Pankreasinsuffizienz_2011-05.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-020l_S1_Mukoviszidose_Ern%C3%A4hrung_exokrine_Pankreasinsuffizienz_2011-05.pdf</a>.</p> <p>Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. <i>Nutrition</i>. 2001;17(1):22-5.</p> <p>Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. <i>The Journal of pediatrics</i>. 1987;111(4):496-500.</p> <p>Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. <i>Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i>. 2002;1(3):131-6.</p>

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
	<p>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. <i>The Journal of pediatrics</i>. 2003;142(6):624-30.</p> <p>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. <i>Thorax</i>. 2002;57(7):596-601.</p> <p>Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. <i>Pediatrics</i>. 2003;112(3 Pt 1):588-92.</p> <p>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. <i>The Journal of pediatrics</i>. 2000;137(3):374-80.</p> <p>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. <i>The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology</i>. 2008;31(1):29-35.</p> <p>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. <i>Thorax</i>. 2001;56(10):746-50.</p> <p>Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth A. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? <i>Chest</i>. 2012.</p> <p>Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. <i>Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i>. 2002;1(2):51-75.</p> <p>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. <i>Journal of the American Dietetic Association</i>. 2008;108(5):832-9.</p> <p>Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</i>. 2010;51(3):304-8.</p> <p>Der pU weist das Kriterium Gewicht auch als Surrogat für die Mortalität aus (bzw. als Prädiktor für das Patientenüberleben). Zur Begründung verweist der pU auf eine negative Korrelation zwischen Energieverbrauch und Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>(%)), und führt eine Publikation an (Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. <i>Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society</i>. 2002;1(3):131-6).</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien</b>	<p>Der BMI (bzw. BMI z-Werte bei Kindern) ist als patientenrelevant einzustufen. Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Angaben zur klinischen Relevanzschwelle werden nicht gemacht.</p> <p>Auf Basis der Angaben im Dossier kann analog zu den Erläuterungen zum Endpunkt FEV<sub>1</sub>(%) festgehalten werden, dass ein kausaler Zusammenhang bzw. die Beeinflussung/Veränderung der Mortalität auf Grund der Veränderung des Surrogates nicht dargelegt wird. Literatur zur Validierung des Körpergewichts oder des BMI als Surrogat für Mortalität wird nicht vorgelegt, daher wird der BMI als Morbiditätsendpunkt eingestuft.</p>

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID?</b>	keine Angaben
<b>Pulmonale Exazerbationen</b>	
<b>Endpunkt / Messinstrument</b>	Pulmonale Exazerbationen wurden während der Studienvsiten erfasst und dokumentiert: Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Tage mit Exazerbation, Zeit bis zur ersten Exazerbation, Hospitalisierungen und i.v.-Antibiotikabedarf.
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier und Studienbericht:</u></p> <p>Pulmonale Exazerbationen werden definiert als Therapie mit einem neuen Antibiotikum oder Änderung der antibiotischen Therapie (oral, inhalativ, i.v.) aufgrund von <math>\geq 4</math> sinopulmonalen Zeichen/Symptomen (inkl. Husten, Auswurf, Dyspnoe, Fieber usw.).</p> <p>Die Symptome oder Zeichen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Sputums</li> <li>• neu oder verstärkt auftretende Hämoptysis</li> <li>• verstärkter Husten</li> <li>• verstärkt Dyspnoe</li> <li>• Unwohlsein, Fatigue oder Lethargie</li> <li>• Fieber <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Anorexie oder Gewichtsabnahme</li> <li>• schmerzhafte oder berührungsempfindliche Nasennebenhöhlen</li> <li>• Veränderung von Rhinorrhoe</li> <li>• Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustkorbs</li> <li>• Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>• radiologische Hinweise für eine Lungeninfektion</li> </ul> <p>Der pU führt aus, dass es sich bei pulmonalen Exazerbationen bei Patienten mit CF um die häufigste Ursache für Morbidität und verringerte Lebensqualität handle, weshalb es ein klinisch relevanter Endpunkt sei, insbesondere wenn sie zur Hospitalisierung führen oder intravenös mit Antibiotika behandelt werden müssen.</p> <p>Zudem verursachten pulmonale Exazerbationen bleibende Schäden im Lungengewebe. Häufig seien aggressive Therapiemaßnahmen nötig. Rezidivierende pulmonale Exazerbationen seien außerdem mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. der Endpunkt sei daher von hoher Relevanz für die Patienten.</p> <p><u>Vom pU zitierte Quellen:</u></p> <p>Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. <i>Pediatric pulmonology</i>. 2010;45(6):569-77.</p> <p>Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. <i>European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society</i>. 2013;22(129):205-16.</p> <p>Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. <i>Thorax</i>. 2007;62(4):360-7.</p> <p>Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens</p>

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
	<p>MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PloS one. 2013;8(4):e62917.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2011;17(6):442-7.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien</b>	<p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, können als patientenrelevant angesehen werden.</p> <p>Die EMA empfiehlt, Exazerbationen als sekundären Endpunkt in Wirksamkeitsstudien zu erheben – insbesondere wenn z. B. der FEV<sub>1</sub>(%) als primärer Endpunkt untersucht wird –, da es sich um einen klinisch relevanteren Endpunkt handelt (vgl. EMA, 2008). In dieser Studie wurden pulmonale Exazerbationen als tertiärer Endpunkt erhoben. Eine klinische Relevanzschwelle wurde nicht angegeben. Es kann allerdings angenommen werden, dass jede Verhinderung einer pulmonalen Exazerbation im Sinne dieser Definition als patientenrelevant anzusehen ist.</p>
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID?</b>	keine Angabe
<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt / Messinstrument</b>	Veränderung in der respiratorischen Domäne im revidierten CF-Fragebogen (CFQ-R) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung.
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p>Es wurden 4 Versionen des Fragebogens verwendet (3 selbstberichtete Versionen für die Altersgruppen 6-11 J; 12-13 J. und Jugendliche/ Erwachsene sowie eine Version für Eltern). Der Fragebogen wurde von den Patienten (bzw. Eltern) bei jeder Visite selbst ausgefüllt. Der Prüfarzt füllte zusätzlich eine Interview-Version bei Kindern von 6-11 J. aus. Es standen englische, deutsch- und französischsprachige Versionen zur Verfügung.</p> <p>Laut pU handelt es sich beim CFQ-R um ein spezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit CF, das in klinischen Studien eingesetzt wird, u.a. auch als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien. Das Instrument werde fortwährend wissenschaftlich validiert. Hierzu werden eine Reihe von Studien zitiert.</p> <p><u>Vom pU zitierte Quellen:</u></p> <p>Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 1998;4(6):326-31.</p> <p>Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(4):378-86.</p> <p>Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. Paediatric</p>

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
	<p>respiratory reviews. 2008;9(3):220-32.</p> <p>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. <i>Chest</i>. 2009;135(5):1223-32.</p> <p>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. <i>BMC pulmonary medicine</i>. 2014;14:26.</p> <p>Penafortes JT, Guimaraes FS, Moco VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. <i>Revista portuguesa de pneumologia</i>. 2013;19(1):1-6.</p> <p>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. <i>Health and quality of life outcomes</i>. 2009;7:97.</p> <p>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. <i>Physiotherapy theory and practice</i>. 2011;27(8):548-56.</p> <p>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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> airway infection. <i>Chest</i>. 2009;135(6):1610-8.</p> <p>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. <i>Chest</i>. 2005;128(4):2347-54.</p> <p>Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. <i>Journal of pediatric psychology</i>. 2003;28(8):535-45.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien</b>	<p>Der CFQ-R ist ein kombinierter generisch-krankheitsspezifischer Fragebogen und erfasst die LQ-Dimensionen physikalische Funktion, Rolle, Energie, Emotionen, Performance in der Schule, soziale Limitationen, Körperbild, Schamgefühl, Essverhalten und Krankheitslast, sowie die Symptome Gewicht, Atembeschwerden und Verdauungsstörungen. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der jeweils letzten zwei Wochen. Die Anzahl der abgefragten Items hängt von der Fragebogenversion ab und liegt zwischen 35 und 50. Es liegen Versionen für Kinder von 6-13 J. (Interviewerformat bis 11 J., selbstberichtet bis 13 J.), Teenager/Erwachsene ab 14. J., Eltern für Kinder von 6-13 J. und Eltern für Kinder im Vorschulalter (noch nicht validiert). Die Ausprägung wird auf einer vierstufigen Skala erfasst. Je höher der Score, desto besser wird die Lebensqualität eingeschätzt. Die Interpretation der Ergebnisse setzt eine korrespondierende Änderung in einem klinisch relevanten Endpunkt, wie z. B. FEV<sub>1</sub>(%) voraus (ankerbasierte Methode der Bestimmung der MID, s.u.).</p> <p>Der Einschätzung des pU kann grundsätzlich gefolgt werden. Der Fragebogen wurde auch für Patienten in Deutschland validiert. Die EMA-Leitlinie hält die Erfassung der Lebensqualität allerdings vor allem in Langzeitstudien (Mindestlaufzeit 3-6 Monate) für aussagekräftig.</p>
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID?</b>	<p>Der pU gibt an, dass in der Literatur eine Differenz von 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ des CFQ-R als MCID gesehen wird. Diese Aussage wird auf die Quelle von Quittner et al. (2009) gestützt, bei der</p>

<b>Morbiditätsendpunkte</b>	
	<p>anhand einer ereignisbasierten (anchor-based) und zwei verteilungsba- sierten (distribution-based) Methoden [0,5 SD und standard error of the mean (SEM)], die MCID ermittelt wird. Als „Anker“ wurde dabei ein globaler 'rating-of-change-questionnaire (GRCQ)' verwendet. Eine Trian- gulation dieser Methoden bestimmte letztendlich die MCID. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus zwei offenen Studien zur Therapie mit inhalierbarem Tobramycin über einen Zeitraum von 28 Tagen. Dabei wurden Patienten (Kinder zwischen 6 und 13 Jahren und Teenager/ Erwachsene <math>\geq 14</math> Jahren) mit CF und chronischer P. aeruginosa-Atem- wegsinfektion eingeschlossen. In der ersten Studie wurden Patienten mit Exazerbation, in der zweiten Studie Patienten mit stabiler Symptomatik eingeschlossen. Die Daten der zweiten Studie stammten aus einer Interimanalyse. Die Studien wurden in den USA und in Australien durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse wird für weitere Studien die Nutzung einer MCID von 4.0 Punkten empfohlen. Limitationen sind: 1.) Die Studien beziehen sich auf CF-Patienten mit chronischen P. aeruginosa-Atemwegsinfektion- en mit stabiler respiratorischer Symptomatik; 2.) die MCID ist abhängig von anderen Faktoren wie u.a. Schwere der Erkrankung oder auch Ziel- population (hier Kinder und Erwachsene) und kann demnach variieren; 3.) die Population der Erwachsenen in dieser Quelle ist schwerer erkrankt als die Patienten in der vorliegenden Studie 111 (z. B. hinsichtlich FEV<sub>1</sub>(%)). Zudem basiert der MCID bei Kindern nur auf der Einschätzung eines einzelnen Patienten.</p> <p>Die Übertragbarkeit der angegebenen MCID bei stabilem Status von 4 Punkten auf die vorliegende Studienpopulation (v.a. die Teilpopulation mit negativem P. aeruginosa-Status und Kinder) ist daher nicht abschließend beurteilbar.</p>

## 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die folgenden patientenrelevanten Endpunkte ein (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse basieren, soweit nicht anders angegeben, auf dem full analysis set (FAS) für die Wirksamkeit und auf dem safety set (SS) hinsichtlich der Sicherheitsaspekte. Dies betrifft alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Als primäre Datenquelle diente der Studienbericht.

Primärer Endpunkt:

- absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>(%) relativ zum Ausgangswert nach 8 Wochen

Sekundäre Endpunkte:

- Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung
- Pulmonale Exazerbationen (bis Woche 8)
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R

## Unerwünschte Ereignisse

- Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE

Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf einer Kovarianzanalyse unter der Annahme von „compound symmetry“ bei wiederholten Messungen (Mischeffektmodell für wiederholte Messungen, MMRM). Abhängige Variable war die absolute Änderung des FEV<sub>1</sub>(%) im Vergleich zum Baselinewert; Sequenz, Behandlung, Periode, Visite waren fixe Effekte; Baselinewert und Alter waren Kovariaten. Die Patientenzuordnung innerhalb der Sequenz war random effect-Variable. Es wurde von zufällig fehlenden Daten ausgegangen, weshalb keine Imputation fehlender Daten vorgenommen wurde. Zudem wurden gleiche Varianzen für wiederholte Messungen und gleiche Kovarianzen zwischen gepaarten Messwerten angenommen. Das Modell basierte auf der Maximum-Likelihood-Methode. Es wurde eine zweiseitige Testung vorgenommen, Angabe von p-Wert und 95 %-Konfidenzintervallen.

Es wurden diverse Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Struktur des Modells und verschiedene Methoden des Ersatzes von fehlenden Werten betrafen sowie ANCOVA und der Wilcoxon-Rangsummentest. Damit wurden die Robustheit des Effektschätzers und der Einfluss fehlender Werte überprüft. Die Primäranalyse wurde zudem mit dem Per-Protokoll- und dem Safety-Datensatz wiederholt. Aufgrund der Wash-out-Phase wurde nicht von einem Carry-over-Effekt ausgegangen; dennoch wurde eine separate Analyse nach Abschluss der ersten Behandlungssequenz durchgeführt.

In einem separaten Modell wurde die Konsistenz des Behandlungseffekts innerhalb einer Behandlungssequenz untersucht. Es wurde geprüft, ob eine qualitative Interaktion zwischen Behandlung und Visite besteht. Im positiven Fall wurden die Effekte deskriptiv dargestellt.

Außerdem wurde eine Responderanalyse für verschiedene FEV<sub>1</sub>(%)-Werte ( $\geq 5\%$  oder  $< 5\%$ ,  $\geq 7,5\%$  oder  $< 7,5\%$ ,  $\geq 10\%$  oder  $< 10\%$ ) durchgeführt.

Es wurden a priori definierte deskriptive Subgruppenanalysen für die folgenden Parameter durchgeführt: Alter (6-11, 12-17,  $\geq 18$  J.), FEV<sub>1</sub>(%)-Wert ( $< 70\%$ ,  $\geq 70\%$  bis  $\leq 90\%$ ,  $> 90\%$ ), geographische Region (Nordamerika, Europa), Geschlecht und P. aeruginosa-Infektionsstatus zu Baseline (ja/nein) für die Endpunkte FEV<sub>1</sub>(%), BMI, Chloridgehalt im Schweißtest und CFQ-R. Auf Verlangen der EMA wurde zudem post-hoc eine Auswertung für den primären Endpunkt und den Chloridgehalt im Schweißtest für die verschiedenen Gating-Mutationen durchgeführt (im EPAR berichtet).

Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 8 und 9 dargestellt.

Die mittlere Behandlungsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar: Ivacaftor 54,7 (SD 6,6) vs. Placebo 56,4 (SD 2,1) Tage.

Tabelle 8: Studienergebnisse zur Wirksamkeit (Ivacaftor vs. Placebo)

End- punkte Studie 111	Placebo		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied (95 %-KI)	p-Wert
<b>Mortalität</b>						
	37	0	38	0	-	-
<b>Morbidität</b>						
<b>Absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>(%) relativ zum Ausgangswert nach 8 Wochen</b> (primärer Endpunkt)						
	37	37 Baseline (Mittelwert): 79,34 (76,04) Absolute Veränderung zu Baseline -3,19	38	38 Baseline (Mittelwert): 76,37 (83,71) Absolute Veränderung zu Baseline: 7,49 %	10,68 (7,26;14,1)	<0,0001
<b>Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen</b> (sekundärer Endpunkt)						
	37	Baseline (LS Ø): 22,53 Woche 8 (LS Ø): 22,57 Absolute Veränderung zu Baseline: 0,016	38	Baseline (LS Ø): 22,24 Woche 8 (LS Ø): 23,10 Absolute Veränderung zu Baseline: 0,68	0,66 (0,34;0,99)	<0,0001
<b>BMI (z-Score)</b>						
<i>z-Werte nur für Patienten von 12-20 Jahren</i>	17	Baseline (LS Ø): 0,49 Woche 8 (LS Ø): 0,49 Absolute Veränderung zu Baseline: -0,04	19	Baseline (LS Ø): 0,32 Woche 8 (LS Ø): 0,62 Absolute Veränderung zu Baseline: 0,24	0,28 (0,12;0,45)	0,001
<b>Pulmonale Exazerbationen</b> (tertiärer Endpunkt)						
<b>Anzahl Exazerbationen</b>						
	37	Patienten mit Ereignis: 8 Ereignisse insgesamt: 10	38	Patienten mit Ereignis: 9 Ereignisse insgesamt: 10	Rate Ratio: 0,81 (0,39;1,69)	0,5687
<b>Dauer der Exazerbation (Durchschnitt Tage, SD)</b>						
	37	4,43 (9,49)	38	2,92 (6,03)	nicht berichtet	0,2166 <sup>1)</sup>

End- punkte Studie 111	Placebo		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied (95 %-KI)	p-Wert
Zeit bis zur ersten Exazerbation <sup>2)</sup>						
	37	-	38	-	nicht berichtet	-
Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen						
	37	Patienten mit Ereignis: 5 Ereignisse insgesamt: 5	38	Patienten mit Ereignis: 2 Ereignisse insgesamt: 2	-	0,4531 <sup>3)</sup>
i.v.-Antibiotikabedarf aufgrund von Exazerbationen						
	37	Patienten mit Ereignis: 5 Ereignisse insgesamt: 5	38	Patienten mit Ereignis: 3 Ereignisse insgesamt: 3	-	0,7266 <sup>3)</sup>
<b>Lebensqualität</b>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“)</b> (sekundärer Endpunkt; angegeben als Punktzahl) <sup>4)</sup>						
gepooltes Ergebnis						
	37	Baseline (LS Ø): 74,55 Woche 8 (LS Ø): 73,15 Absolute Veränderung zu Baseline: -0,67	38	Baseline (LS Ø): 70,61 Woche 8 (LS Ø): 80,24 Absolute Veränderung zu Baseline: 8,94	9,61 (4,49;14,73)	0,0004
Responderanalyse (≥ 4 vs. < 4 Punkte), N (%)						
	37	≥ 4: 11 (29,7) < 4: 26 (70,3)	38	≥ 4: 28 (73,7) < 4: 9 (23,7)	-	-
CFQ-R-Version: Werte der Kinder zwischen 6 und 11 Jahre						
	8	Baseline (LS Ø): 78,13 Woche 8 (LS Ø): 83,33 Absolute Veränderung zu Baseline: 5,63	8	Baseline (LS Ø): 70,83 Woche 8 (LS Ø): 87,85 Absolute Veränderung zu Baseline: 16,97	11,34 (-4,90;27,58)	0,1472

End- punkte Studie 111	Placebo		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied (95 %-KI)	p-Wert
CFQ-R-Version: Werte der Kinder von 12 bis 13 Jahre						
	2	Baseline (LS Ø): 75,0 Woche 8 (LS Ø): 73,61 Absolute Veränderung zu Baseline: k.A.	3	Baseline (LS Ø): 77,78 Woche 8 (LS Ø): 67,71 Absolute Veränderung zu Baseline: k.A.	keine Angaben im klinischen Studienbericht	-
CFQ-R-Version: Jugendliche und Erwachsene						
	27	Baseline (LS Ø): 73,46 Woche 8 (LS Ø): 70,10 Absolute Veränderung zu Baseline: -2,66	27	Baseline (LS Ø): 69,75 Woche 8 (LS Ø): 79,22 Absolute Veränderung zu Baseline: 8,68	11,34 (5,41;17,26)	0,0004
CFQ-R-Version: Eltern/Vormund						
	10	Baseline (LS Ø): 73,33 Woche 8 (LS Ø): 78,48 Absolute Veränderung zu Baseline: 4,90	11	Baseline (LS Ø): 71,82 Woche 8 (LS Ø): 84,41 Absolute Veränderung zu Baseline: 12,17	7,27 (-1,07;15,62)	0,08

<sup>1)</sup> Wilcoxon-Rangsummentest (adjustiert für die Zeit, die ein Patient in jeder Behandlungsperiode verbracht hat).

<sup>2)</sup> Es wird lediglich eine graphische Darstellung präsentiert. Keine weiteren Angaben verfügbar.

<sup>3)</sup> McNemar-Test (Anzahl Pat. < 5).

<sup>4)</sup> Gepoolt bezieht sich auf alle Fragebogenversionen ohne Eltern-/Vormund-Fragebögen. Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren füllten den Fragebogen ('Kinder') eigenständig aus und die Eltern bzw. der Vormund füllte zusätzlich die Version 'Eltern/Erziehungsberechtigter' aus. Patienten ab 14 Jahren füllten die Version 'Teenager/Erwachsene' selbstständig aus. FAS-Datensatz. Alle Mittelwerte mit dem MMRM-Modell berechnet.

Die folgende Tabelle stellt Ergebnisse aufgeschlüsselt nach Gating-Mutation für den primären Endpunkt dar. Es handelt sich um eine von der EMA angeforderte zusätzliche Analyse, die post hoc durchgeführt wurde und nicht a priori im Studienprotokoll vorgesehen war.

*Tabelle 9: Ergebnisse des primären Endpunkts für einzelne Gating-Mutationen*

<b>non-G551D-Gating-Mutation, Anzahl der Patienten in der Ivacaftor-Gruppe in Woche 8</b>	<b>Mittelwert (SD) für die absolute Veränderung in der Chloridkonzentration im Schweißtest</b>	<b>Mittelwert (SD) für die absolute Veränderung im FEV<sub>1</sub>(%) (primärer Endpunkt)</b>
G178R: 5	-52,5 (13,5)	8,4 (7,9)
S549N: 6	-74,3 (15,4)	11,3 (9,8)
S549R: 4	-60,7 (8,8)	5,2 (7,4)
G551S: 1	-68,0 (-)	3,1 (-)
G970R: 4	-6,3 (6,6)	2,6 (2,7)
G1244E: 5	-55,1 (18,1)	8,4 (8,7)
S1251N: 8	-54,4 (23,4)	8,7 (13,0)
S1255P: 2	-77,8 (6,0)	3,1 (6,5)
G1349D: 2	-80,3 (1,8)	19,7 (23,6)

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt waren bei Kindern von 6-11 J. vergleichsweise geringer ausgeprägt (5,18 [95 %-KI: -4,57;14,93],  $p=0,25$ ) und nicht statistisch signifikant. Zudem war der Behandlungseffekt in den USA weniger ausgeprägt als in den Zentren in Europa (6,13 [95 %-KI: 2,93;9,34],  $p=0,0006$  vs. 11,76 [5,62;17,91],  $p=0,0009$ ). Für die übrigen Subgruppen zeigten sich keine relevanten Unterschiede im primären Endpunkt.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Änderung im BMI zeigte einen ausgeprägteren Effekt bei Kindern von 6-11 J. (0,92 [95 %-KI: 0,26;1,57],  $p=0,0075$  vs. 0,66 [95 %-KI: 0,34;0,99],  $p<0,0001$ ) im Vergleich zur Gesamtgruppe sowie bei Patienten mit positivem vs. negativem *P. aeruginosa*-Status (0,89 [95 %-KI: 0,42;1,36],  $p=0,0003$  vs. 0,43, [95 %-KI: 0,04;0,81],  $p=0,03$ ).

Im CFQ-R zeigten sich Subgruppenunterschiede für die Faktoren *P. aeruginosa*-Status und Ausmaß der Veränderung im FEV<sub>1</sub>(%)-Wert (< 5 % / ≥ 5 %): Patienten mit positivem *P. aeruginosa*-Status wiesen höhere Werte im CFQ-R (gepoolte Analyse) im Vergleich zur Gesamtgruppe auf (9,61 [95 %-KI: 4,49;14,73],  $p=0,0004$  vs. 4,28 [95 %-KI: -3,36;11,92],  $p=0,26$ ). Patienten mit einer besseren Response bezogen auf den FEV<sub>1</sub>(%)-Wert wiesen höhere Werte im CFQ-R auf (16,39 [95 %-KI: 8,15;24,64],  $p=0,0004$  für FEV<sub>1</sub>(%) ≥ 5 % vs. 4,04 [95 %-KI: -2,45;10,53],  $p=0,21$ ) für FEV<sub>1</sub>(%) < 5 %.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Nebenwirkungen (nach 8 Wochen, Studienteil 1)

	<b>Placebo (N=37) N (%)</b>	<b>Ivacaftor (N=38) N (%)</b>
Jegliche Nebenwirkung, davon:	31 (83,8)	28 (73,7)
mild	10 (27,0)	17 (44,7)
moderat	13 (35,1)	7 (18,4)
schwer	8 (21,6)	4 (10,5)
lebensbedrohlich	0	0
fehlende Angabe	0	0
Nebenwirkung assoziiert mit Wirkstoff	3 (8,1)	8 (21,1)
Nebenwirkung mit Todesfolge	0	0
Schwerwiegende Nebenwirkung	7 (18,9)	4 (10,5)
Schwerwiegende Nebenwirkung assoziiert mit Wirkstoff	1 (2,7)	1 (2,6)
Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führte <sup>1)</sup>	1 (2,7)	0
Mit Wirkstoff assoziierte Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führte	0	0
Nebenwirkung, die zu einem Abbruch der Behandlung führte	0	0

<sup>1)</sup> Drei Patienten im Safety-Datensatz nicht erfasst, bei denen die Unterbrechung der Behandlung aus anderen Gründen erfolgte und als „missing doses“ erfasst wurden.

Tabelle 11: Nebenwirkungen nach Organklasse (Systemorganklasse und Preferred Terms)<sup>1)</sup>

	<b>Placebo (N=37) N (%)</b>	<b>Ivacaftor (N=38) N (%)</b>
Infektionen, Infestationen, davon:	17 (45,9)	15 (39,5)
pulmonale Exazerbation	11 (29,7)	9 (23,7)
Rhinitis	2 (5,4)	3 (7,9)
Influenza	2 (5,4)	2 (5,3)
Sinusitis	2 (5,4)	1 (2,6)
Infektion des oberen Respirationstrakts	2 (5,4)	1 (2,6)
Respiratorisch, thorakal, mediastinal, davon:	16 (43,2)	11 (28,9)
Husten	7 (18,9)	5 (13,2)
oropharyngeale Schmerzen	4 (10,8)	1 (2,6)
Hämoptysis	2 (5,4)	1 (2,6)
Sputum vermehrt	3 (8,1)	3 (7,9)
Rasseln	3 (8,1)	1 (2,6)
Rhinorrhoe	2 (5,4)	1 (2,6)
produktiver Husten	2 (5,4)	0
verlegte Atemwege	2 (5,4)	0
verstopfte Nebenhöhlen	2 (5,4)	0
Generelle und an der Applikationsstelle auftretende Ereignisse:	2 (5,4)	9 (23,7)
Fieber	1 (2,7)	3 (7,9)
Fatigue	0	2 (5,3)

	<b>Placebo (N=37) N (%)</b>	<b>Ivacaftor (N=38) N (%)</b>
Gastrointestinale Ereignisse	12 (32,4)	6 (15,8)
Verstopfung	0	2 (5,3)
Bauchschmerzen	4 (10,8)	1 (2,6)
Übelkeit	3 (8,1)	1 (2,6)
Flatulenz	2 (5,4)	0
Reflux	2 (5,4)	0
Nervensystem, davon:	6 (16,2)	5 (13,2)
Kopfschmerzen	5 (13,5)	3 (7,9)
Untersuchungen	2 (5,4)	4 (10,5)
Muskuloskeletal und Bindegewebe, davon:	1 (2,7)	4 (10,5)
Arthralgie	0	2 (5,3)
Haut und subkutanes Gewebe, davon:	5 (13,5)	4 (10,5)
Ausschlag	2 (5,4)	1 (2,6)

<sup>1)</sup> Ab einer Inzidenz von 3 %.

*Tabelle 12: Schwere Nebenwirkungen nach Organklasse*

	<b>Placebo (N=37) N (%)</b>	<b>Ivacaftor (N=38) N (%)</b>
Jegliche schwerwiegende Nebenwirkung	8 (21,6)	4 (10,5)
Infektionen, Infestationen, davon:	3 (8,1)	2 (5,3)
pulmonale Exazerbation	2 (5,4)	2 (5,3)
Tonsillitis	1 (2,7)	0
Respiratorisch, thorakal, mediastinal, davon:	2 (5,4)	0
paranasale Zyste	1 (2,7)	0
Pneumothorax	1 (2,7)	0
Gastrointestinale Ereignisse, davon:	3 (8,1)	1 (2,6)
distales ileales Okklusionssyndrom <sup>1)</sup>	1 (2,7)	1 (2,6)
Mukozele der Appendix	1 (2,7)	0
distales intestinales Okklusionssyndrom <sup>1)</sup>	1 (2,7)	0
Invagination	1 (2,7)	0
Nervensystem, davon:	0	1 (2,6)
Kopfschmerzen	0	1 (2,6)
Untersuchungen	1 (2,7)	0
erhöhte Leberenzyme	1 (2,7)	0
Muskuloskeletal und Bindegewebe, davon:	0	1 (2,6)
Bandscheibenvorfall	0	1 (2,6)

<sup>1)</sup> zugleich tertiärer Endpunkt

Tabelle 13: Nebenwirkungen möglicherweise assoziiert mit Wirkstoff nach Organklasse

	<b>Placebo (N=37) N (%)</b>	<b>Ivacaftor (N=38) N (%)</b>
Jegliche Nebenwirkung assoziiert mit Wirkstoff	3 (8,1)	8 (21,1)
Infektionen, Infestationen, davon:	1 (2,7)	3 (7,9)
Sputum vermehrt	0	2 (5,3)
Dysphonie	0	1 (2,6)
Hämoptysis	0	1 (2,6)
paranasale Zyste	1 (2,7)	0
Untersuchungen, davon	0	2 (5,3)
erhöhte Alanin-Aminotransferase	0	1 (2,6)
erhöhtes Kreatinin	0	1 (2,6)
erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	0	1 (2,6)
Blut- und Lymphsystem, davon	0	1 (2,6)
Anämie	0	1 (2,6)
Gastrointestinale Ereignisse, davon	0	1 (2,6)
distales ileales Obstruktionssyndrom	0	1 (2,6)
Nervensystem, davon:	0	1 (2,6)
Schmeckstörung	0	1 (2,6)
Reproduktionstrakt und Brust, davon:	0	1 (2,6)
Metrorrhagie	0	1 (2,6)
Haut und subkutanes Gewebe, davon:	2 (5,4)	0
Ausschlag	1 (2,7)	0
Urtikaria	1 (2,7)	0

Tabelle 14: Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen nach Organklasse und Preferred Term

	<b>Placebo (N=37) N (%)</b>	<b>Ivacaftor (N=38) N (%)</b>
Jegliche schwerwiegende Nebenwirkung assoziiert mit Wirkstoff	7 (18,9)	4 (10,5)
Infektionen, Infestationen, davon:	6 (16,2)	2 (5,3)
pulmonale Exazerbation	6 (16,2)	2 (5,3)
Gastrointestinale Ereignisse, davon	1 (2,7)	1 (2,6)
distales ileales Obstruktionssyndrom	0	1 (2,6) <sup>1)</sup>
Mukozele der Appendix	1 (2,7)	0
Invagination	1 (2,7)	0
Muskuloskeletal und Bindegewebe, davon:	0	1 (2,6)
Bandscheibenvorfall	0	1 (2,6)
Respiratorisch, thorakal, mediastinal, davon:	2 (5,4)	0
paranasale Zyste	1 (2,7) <sup>1)</sup>	0
Pneumothorax	1 (2,7)	0

<sup>1)</sup> Klassifiziert als möglicherweise mit der Prüfmedikation assoziiert.

Tabelle 15: Nebenwirkungen nach Subgruppen: Alter<sup>1)</sup>

	Altersgruppen		
	6-11 J. Placebo N=8 Ivacaftor N=8 N (%)	12-17 J. Placebo N=9 Ivacaftor N=11 N (%)	≥ 18 J. Placebo N=20 Ivacaftor N=19 N (%)
Jegliche Nebenwirkung	P: 8 (100) I: 7 (87,5)	P: 8 (88,9) I: 10 (90,9)	P: 15 (75,0) I: 11 (57,9)
Schwerwiegende Nebenwirkung	P: 3 (37,5) I: 1 (12,5)	P: 1 (11,1) I: 0	P: 3 (15,9) I: 3 (15,8)
Infektionen, Infestationen, davon:	P: 6 (75,0) I: 4 (50,0)	P: 3 (33,3) I: 6 (54,5)	P: 8 (40,0) I: 5 (26,3)
pulmonale Exazerbation	P: 3 (37,5) I: 2 (25,0)	P: 3 (33,3) I: 4 (36,5)	P: 5 (25,0) I: 3 (15,8)
Respiratorisch, thorakal, mediastinal, davon:	P: 4 (50,0) I: 0	P: 4 (44,4) I: 4 (36,4)	P: 8 (40,0) I: 7 (36,8)
Husten	P: 1 (12,5) I: 0	P: 2 (22,2) I: 1 (9,1)	P: 4 (20,0) I: 4 (21,1)
Sputum vermehrt	P: 0 I: 0	P: 1 (11,1) I: 2 (18,2)	P: 2 (10,0) I: 1 (5,3)
Rhinorrhoe	P: 0 I: 0	P: 2 (22,2) I: 1 (9,1)	P: 0 I: 0
oropharyngeale Schmerzen	P: 0 I: 0	P: 2 (22,2) I: 0	P: 2 (10,0) I: 1 (5,3)
Generelle und an der Applikationsstelle auftretende Ereignisse:	P: 0 I: 1 (12,5)	P: 1 (11,1) I: 5 (45,5)	P: 1 (5,0) I: 3 (15,8)
Fieber	P: 0 I: 1 (12,5)	P: 1 (11,1) I: 2 (18,2)	P: 0 I: 0
Nervensystem, davon:	P: 1 (12,5) I: 0	P: 2 (22,2) I: 2 (18,2)	P: 3 (15,0) I: 3 (15,8)
Kopfschmerzen	P: 1 (12,5) I: 0	P: 2 (22,2) I: 2 (18,2)	P: 2 (10,0) I: 1 (5,3)

<sup>1)</sup> Bei mind. 15 %.

Tabelle 16: Nebenwirkungen nach Subgruppen: Geschlecht<sup>1)</sup>

	Geschlecht	
	männlich Placebo N=22 Ivacaftor N=22 N (%)	weiblich Placebo N=15 Ivacaftor N=16 N (%)
Jegliche Nebenwirkung	P: 18 (81,8) I: 16 (72,7)	P: 13 (86,7) I: 12 (75)
Infektionen, Infestationen, davon:	P: 9 (40,9) I: 8 (36,4)	P: 8 (53,3) I: 7 (43,8)
pulmonale Exazerbation	P: 4 (18,2) I: 6 (27,3)	P: 7 (46,7) I: 3 (18,8)
Rhinitis	P: 2 (9,1) I: 0	P: 0 I: 3 (18,8)

	<b>Geschlecht</b>	
	<b>männlich Placebo N=22 Ivacaftor N=22 N (%)</b>	<b>weiblich Placebo N=15 Ivacaftor N=16 N (%)</b>
Respiratorisch, thorakal, mediastinal, davon:	P: 10 (45,5) I: 6 (27,3)	P: 6 (40,0) I: 5 (31,3)
Husten	P: 3 (13,6) I: 2 (9,1)	P: 4 (26,7) I: 3 (18,8)
Rasseln	P: 0 I: 0	P: 3 (20,0) I: 1 (6,3)
Gastrointestinale Ereignisse, davon:	P: 7 (31,8) I: 3 (13,6)	P: 3 (33,3) I: 3 (18,8)
Übelkeit	P: 0 I: 0	P: 3 (20,0) I: 1 (6,3)
Nervensystem, davon:	P: 5 (22,7) I: 3 (13,6)	P: 1 (6,7) I: 2 (12,5)
Kopfschmerzen	P: 4 (18,2) I: 2 (9,1)	P: 1 (6,7) I: 1 (6,3)

<sup>1)</sup> bei mind. 15 %

*Tabelle 17: Nebenwirkungen nach Subgruppen: FEV<sub>1</sub>(%)-Wert<sup>1)</sup>*

	<b>FEV<sub>1</sub>(%)-Wert</b>		
	<b>&lt; 70 % Placebo N=13 Ivacaftor N=13 N (%)</b>	<b>≥ 70 % - ≤ 90 % Placebo N=11 Ivacaftor N=11 N (%)</b>	<b>≥ 90 % Placebo N=13 Ivacaftor N=14 N (%)</b>
Jegliche Nebenwirkung	P: 11 (84,6) I: 7 (53,8)	P: 9 (81,8) I: 8 (72,7)	P: 11 (84,6) I: 13 (92,9)
Infektionen, Infestationen, davon:	P: 9 (69,2) I: 4 (30,8)	P: 3 (27,3) I: 3 (27,3)	P: 5 (38,5) I: 8 (57,1)
pulmonale Exazerbation	P: 6 (46,2) I: 4 (30,8)	P: 2 (18,2) I: 2 (18,2)	P: 3 (23,1) I: 3 (21,4)
Rhinitis	P: 2 (15,4) I: 0	P: 0 I: 1 (9,1)	P: 0 I: 2 (14,3)
Respiratorisch, thorakal, mediastinal, davon:	P: 7 (53,8) I: 3 (23,1)	P: 6 (54,5) I: 3 (27,3)	P: 3 (23,1) I: 5 (35,7)
Husten	P: 2 (15,4) I: 2 (15,4)	P: 4 (36,4) I: 0	P: 1 (7,7) I: 3 (21,4)
Hämoptysis	P: 2 (15,4) I: 0	P: 0 I: 1 (9,1)	P: 0 I: 0
Rasseln	P: 2 (15,4) I: 1 (7,7)	P: 0 I: 0	P: 1 (7,7) I: 0
oropharyngeale Schmerzen	P: 1 (7,7) I: 1 (7,7)	P: 3 (27,3) I: 0	P: 0 I: 0
produktiver Husten	P: 2 (15,4) I: 0	P: 0 I: 0	P: 0 I: 0

	FEV <sub>1</sub> (%)-Wert		
	< 70 % Placebo N=13 Ivacaftor N=13 N (%)	≥ 70 % - ≤ 90 % Placebo N=11 Ivacaftor N=11 N (%)	≥ 90 % Placebo N=13 Ivacaftor N=14 N (%)
Generelle und an der Applikationsstelle auftretende Ereignisse:	P: 1 (7,7) I: 2 (15,4)	P: 0 I: 4 (36,4)	P: 1 (7,7) I: 3 (21,4)
Fieber	P: 0 I: 0	P: 0 I: 2 (18,2)	P: 1 (7,7) I: 1 (7,1)
Gastrointestinale Ereignisse, davon:	P: 3 (23,1) I: 0	P: 4 (36,4) I: 3 (27,3)	P: 5 (38,5) I: 3 (21,4)
Obstipation	P: 0 I: 0	P: 0 I: 2 (18,2)	P: 0 I: 0
Bauchschmerzen	P: 1 (7,7) I: 0	P: 1 (9,1) I: 0	P: 2 (15,4) I: 1 (7,1)
Übelkeit	P: 0 I: 0	P: 0 I: 0	P: 3 (23,1) I: 1 (7,1)
Nervensystem, davon:	P: 0 I: 2 (15,4)	P: 2 (18,2) I: 1 (9,1)	P: 4 (30,8) I: 2 (14,3)
Kopfschmerzen	P: 0 I: 0	P: 1 (9,1) I: 1 (9,1)	P: 4 (30,8) I: 2 (14,3)
Haut und subkutanes Gewebe, davon:	P: 0 I: 3 (23,1)	P: 4 (36,4) I: 0	P: 1 (7,7) I: 1 (7,1)
Ausschlag	P: 0 I: 1 (7,7)	P: 2 (18,2) I: 0	P: 0 I: 0

<sup>1)</sup> Bei mind. 15 %.

Tabelle 18: Nebenwirkungen nach Subgruppen: geographische Region<sup>1)</sup>

	Region	
	Nordamerika Placebo N=21 Ivacaftor N=21 N (%)	Europa Placebo N=16 Ivacaftor N=17 N (%)
Jegliche Nebenwirkung	P: 16 (76,2) I: 15 (71,4)	P: 15 (93,8) I: 13 (76,5)
Infektionen, Infestationen, davon:	P: 11 (52,4) I: 7 (33,3)	P: 6 (37,5) I: 8 (47,1)
pulmonale Exazerbation	P: 9 (42,9) I: 4 (19,0)	P: 2 (12,5) I: 5 (29,4)
Rhinitis	P: 0 I: 0	P: 2 (12,5) I: 3 (17,6)
Respiratorisch, thorakal, mediastinal, davon:	P: 10 (47,6) I: 6 (28,6)	P: 6 (37,5) I: 5 (29,4)
Husten	P: 6 (28,6) I: 3 (14,3)	P: 1 (6,3) I: 2 (11,8)
oropharyngeale Schmerzen	P: 4 (19,0) I: 1 (4,8)	P: 0 I: 0
Gastrointestinale Ereignisse, davon:	P: 4 (19,0)	P: 8 (50,0)

	Region	
	Nordamerika Placebo N=21 Ivacaftor N=21 N (%)	Europa Placebo N=16 Ivacaftor N=17 N (%)
Bauchschmerzen	I: 0 P: 1 (4,8)	I: 6 (35,3) P: 3 (18,8)
Übelkeit	I: 0 P: 0	I: 1 (5,9) P: 3 (18,8)
Nervensystem, davon:	P: 2 (9,5) I: 1 (4,8)	P: 4 (25,0) I: 4 (23,5)
Kopfschmerzen	P: 1 (4,8) I: 0	P: 4 (25,0) I: 3 (17,6)

<sup>1)</sup> Bei mind. 15 %.

Primärer Endpunkt der pivotalen Phase-III-Studie war die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>(%) relativ zum Ausgangswert in Woche 8 nach Abschluss des ersten Studienteils. Ein statistischer Vergleich von Ivacaftor 150 mg wurde gegenüber Placebo durchgeführt. Dabei durften alle Patienten während des gesamten Studienverlaufes Begleitmedikation einnehmen. Es zeigten sich eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV<sub>1</sub>(%) (primärer Endpunkt) gegenüber dem Ausgangswert in der Ivacaftor-Gruppe gegenüber Placebo zu Woche 8 (Placebo -3,19 vs. Ivacaftor 7,49; Differenz: 10,68 [95 %-KI: 7,26;14,1], p<0,0001). Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Lungenfunktion war ab der zweiten Behandlungswoche konsistent bis Studienende (Teil 1) zu beobachten.

Ein statistisch signifikant positiver Effekt unter Ivacaftor zeigte sich auch bei den weiteren patientenrelevanten Endpunkten BMI und Lebensqualität. Der BMI verbesserte sich um 0,66 (95 %-KI: [0,34;0,99], p<0,0001). Die Lebensqualität in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R verbesserte sich unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo um 9,61 Punkte (95 %-KI: [4,49;14,73], p=0,0004). Für den Endpunkt Exazerbationen zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich für die betrachteten Endpunkte teilweise inkonsistente Ergebnisse für die Faktoren Alter und P. aeruginosa-Status. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt waren bei Kindern von 6-11 J. geringer ausgeprägt, wohingegen die Änderung im BMI einen ausgeprägteren Effekt in dieser Altersgruppe zeigte. Patienten mit positivem P. aeruginosa-Status hatten höhere Werte im CFQ-R (gepoolte Analyse) im Vergleich zur Gesamtgruppe sowie einen höheren BMI-Zuwachs. Patienten mit einer besseren Response bezogen auf den FEV<sub>1</sub>(%)-Wert wiesen auch höhere Werte im CFQ-R auf. Post hoc (auf Verlangen der EMA) wurde noch eine Analyse des primären Endpunkts nach Mutationsstatus durchgeführt. Darin zeigte sich ein geringer Effekt für die Mutation G970R in Kombination mit einer geringen Reduktion des Chloridgehalts im Schweißtest. Ebenfalls unterdurchschnittliche Effekte auf den FEV<sub>1</sub>(%) zeigten sich für die Mutationen S549R, G551S und S1255P, allerdings ohne die korrespondierende fehlende Reduktion des Chloridgehalts.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegen deskriptive Angaben von Frequenz und Patientenanteilen vor. Ein statistischer Gruppenvergleich wurde nicht durchgeführt. Alle (schweren) unerwünschten Ereignisse wurden nach der Systemorganklasse und dem Preferred Term entsprechend dem MedDRA (Version 15.1) dargestellt. Ereignisse, die mehr als einmal vorkamen, wurden nur einmal gezählt. Hinsichtlich der Schwere eines Ereignisses wurde der höchste Schweregrad gewählt.

Es gab keine Todesfälle in der Studie. Nebenwirkungen traten insgesamt häufiger in der Placebo-Gruppe auf (83,8 vs. 73,7 %), insbesondere moderate und schwerwiegende waren häufiger in der Placebo-Gruppe zu beobachten (35,1 bzw. 21,6 % vs. 18,4 bzw. 10,5 %). Mit dem Wirkstoff assoziierte Nebenwirkungen waren hingegen häufiger in der Ivacaftor-Gruppe (21,1 vs. 8,1 %). Bezogen auf die Organklasse wurden Nebenwirkungen am häufigsten im respiratorischen Bereich beobachtet (pulmonale Exazerbationen 29,7 % in der Placebo-Gruppe vs. 23,7 % in der Ivacaftor-Gruppe, davon schwerwiegend 5,4 und 5,3 %; Husten 18,9 vs. 13,2 %, oropharyngeale Schmerzen 10,8 vs. 2,6 %). Ebenfalls häufig waren gastrointestinale Ereignisse (32,4 vs. 15,8 %) und Kopfschmerzen (13,5 vs. 7,9 %) (vgl. Tabelle 11). Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse waren distales ileales Okklusionssyndrom (2,7 bzw. 2,6 %), Mukozele der Appendix (2,7 vs. 0 %), distales intestinales Okklusionssyndrom (2,7 vs. 0 %) sowie Invagination (2,7 vs. 0 %). Weiterhin wurde jeweils ein Fall mit erhöhten Leberenzymen (Placebo-Gruppe) und von Bandscheibenvorfall (Ivacaftor-Gruppe) registriert (Tabelle 12).

Mit dem Wirkstoff möglicherweise assoziiert (possibly related) wurden Nebenwirkungen bei 3 (8,1 %) Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 8 (21,1 %) Patienten in der Ivacaftor-Gruppe (vgl. Tabelle 13). Dies waren in der Placebo-Gruppe je ein Fall mit paranasaler Zyste, Ausschlag und Urtikaria. In der Ivacaftor-Gruppe traten 2 Fälle von vermehrtem Sputum auf sowie je ein Fall mit Dysphonie, Hämoptysis, erhöhter Alanin-Aminotransferase, erhöhtes Kreatinin, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Anämie, distales ileales Obstruktionssyndrom, Schmeckstörung und Metrorrhagie.

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen nach Organklasse und Preferred Term betrug in der Placebo-Gruppe 18,9 % (7 Patienten), in der Ivacaftor-Gruppe 10,5 % (4 Patienten) (vgl. Tabelle 14). Davon wurde jeweils ein Ereignis als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert eingestuft: ein Patient mit einer paranasalen Zyste in der Placebo-Gruppe, ein Patient mit DIOS in der Ivacaftor-Gruppe.

Die Subgruppenanalyse beruht auf kleinen Patientenzahlen, daher sind keine definitiven Aussagen möglich. Es wurde kein Zusammenhang von Alter und Nebenwirkungen beobachtet. Insgesamt traten bei den über 18-Jährigen weniger Nebenwirkungen auf. Nebenwirkungen traten generell bei weiblichen Probanden in beiden Gruppen etwas häufiger auf. Insgesamt traten in Europa weniger Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe auf. In keinem Fall musste eine Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Bei einem Patienten aus der Placebo-Gruppe wurde die Behandlung aufgrund erhöhter Leberenzyme unterbrochen. Bei drei weiteren Patienten aus der Placebo-Gruppe wurde die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen, diese Unterbrechungen wurden aber als „missing doses“ registriert und fehlen daher im Safety-Datensatz.

Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil in dieser Studie vergleichbar mit dem Profil in den Studien 102 und 103 bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation. Die EMA weist jedoch darauf hin, dass die Laufzeit der Studie mit 8 Wochen möglicherweise zu kurz war, um das Nebenwirkungsprofil komplett zu erfassen (abgesehen von der vergleichsweise kleinen Patientenzahl). Daten aus der Postmarket-Surveillance, die im EPAR aufgeführt sind, zeigen kein Signal für bisher nicht identifizierte Risiken.

## 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers aufgrund der Angaben aus der pivotalen Phase-III-Studie 111 bei Patienten mit CF, die mindestens auf einem Allel eine non-G551D-Gating-Mutation tragen, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt:

*„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 (FEV1%) 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.“*

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die pivotale Studie VX12-770-111, deren Ergebnisse der pU im Dossier primär als Grundlage für seine Ausführungen zum Ausmaß des Zusatznutzens heranzieht.

#### 3.1. Design und Methodik der Studie

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie (Teil 1) mit Open-Label-Periode (Teil 2) zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer non-G551D-CFTR-Gating-Mutation auf mindestens einem Allel. Für die offene Nachbeobachtungsphase wurden bisher keine Ergebnisse vorgelegt.

Die in der Studie eingeschlossenen non-G551D-Gating-Mutationen werden im Clinical Critical Assessment Report der EMA als schwer einzuschätzen hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bezeichnet, weshalb eine chronische sinopulmonale Erkrankung als weiteres Einschlusskriterium nachvollziehbar erscheint. Allerdings zeigt eine Analyse der weltweiten CFTR-Datenbank, wie in Tabelle 1 dargestellt, dass die genannten Mutationen regelmäßig mit einer Beeinträchtigung von Lungen- und Pankreasfunktion einhergehen und daher auch als vergleichbar innerhalb einer Mutationsgruppe angesehen werden können. In der vorliegenden Studie 111 hatten 31 von 39 Patienten (79,5 %) eine Pankreasinsuffizienz.

Bei der Planung der Studie 111 für non-G551D-Gating-Mutationen wurde davon ausgegangen, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor für diese ähnlich der bei der G551D-Gating-Mutation ist, so dass eine 8-wöchige Behandlungsphase als ausreichend angesehen wurde. Der Nachweis der Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts soll mittels der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase erfolgen. Das Crossover-Design sollte der Steigerung der Effizienz des Studiendesigns dienen; eine 4-wöchige Wash-out-Phase wurde als ausreichender Zeitraum dafür angesehen, dass die FEV<sub>1</sub>(%)-Werte wieder auf Baseline-Niveau sinken. Zudem wurden weitere Zeitpuffer vorgesehen (Run-in-Phase, Wash-out-Phase), um die zyklische Gabe von Antibiotika mit dem Beginn der Behandlung mit Ivacaftor zu synchronisieren und um die Adhärenz zu erhöhen. Die lediglich 8-wöchige Behandlungsphase wurde (nach Beratung mit der EMA) als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Ivacaftor in der Patientenpopulation auf der Basis der früher durchgeführten Studien 102 und 103 zu zeigen; in diesen Studien war der Effekt von Ivacaftor nach 2 Wochen messbar. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Studiendauer von 8 Wochen für eine valide Erfassung der Änderung der Lebensqualität (und ggf. auch des BMI) vermutlich zu kurz ist (s.u.).

Bei den Studien 102 und 103 handelte es sich um zweiarmlige, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, Parallelstudien der Phase III. Dabei war eine konfirmatorische Prüfung der Überlegenheit von Ivacaftor gegen Placebo über einen Zeitraum von 24 (Behandlungsperiode) bzw. 48 Wochen (Erweiterungsphase mit Fortführung der jeweiligen Studienmedikation) vorgesehen. Die beiden Studien waren zulassungsbegründend für Ivacaftor bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation.

Die Studie 111 wurde als Crossover-Studie geplant, d. h. die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 einer der beiden Behandlungssequenzen Ivacaftor→Wash-out→Placebo oder Placebo→Wash-out→Ivacaftor zufällig zugeteilt. Hauptgrund für die Wahl dieses Designs war die Erhöhung der Power bei einer begrenzten Anzahl an Patienten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (6-11 J., 12-17 J., ≥ 18 J.) und FEV<sub>1</sub>(%)-Wert (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 %, > 90 %). Hierbei ist zu prüfen, ob die Voraussetzungen für eine Crossover-Studie gegeben sind. Dazu gehört u.a. der Ausschluss von Carry-over-Effekten von der ersten in die zweite Behandlungssequenz, d. h. zu Beginn der zweiten Behandlungssequenz sollten die Baselinewerte mit denen der ersten Behandlungssequenz in beiden Gruppen vergleichbar sein. Dies soll durch die Wash-out-Phase zwischen den beiden Behandlungssequenzen sichergestellt werden. D. h. nach Abschluss der Behandlungsperiode 1 in Sequenz 1 sollte der FEV<sub>1</sub>(%)-Wert im Mittel während der Wash-out-Phase wieder auf den Ausgangswert sinken, so dass zu Beginn der zweiten Behandlungsperiode der Baselinewert vom Beginn der ersten Behandlungsperiode wieder erreicht ist („Baseline 2“); in Sequenz 2 sollte sich bis zum Ende der Wash-out-Phase der FEV<sub>1</sub>(%)-Wert nicht signifikant ändern. Zudem sollte in Sequenz 1 nach 8 Wochen Behandlung mit Ivacaftor der FEV<sub>1</sub>(%)-Wert höher sein als zu Baseline, ebenso wie nach Woche 16 in Sequenz 2. Diese Analyse hatte auch der Clinical Critical Assessment Report der EMA gefordert. Die folgende Tabelle führt Mittelwerte für den FEV<sub>1</sub>(%) für diese Zeitpunkte auf. Die erwarteten Effekte stellen sich für den FEV<sub>1</sub>(%) weitgehend ein, so dass die Bedingung als erfüllt gelten kann.

*Tabelle 19: Mittelwerte für den FEV<sub>1</sub>(%)-Wert zu verschiedenen Zeitpunkten in den Behandlungssequenzen<sup>1)</sup>*

Sequenz	Sequenz 1 (I→P)				Sequenz 2 (P→I)			
Zeitpunkt	Baseline	nach 8 Wochen (Ende Periode 1)	Baseline 2 – nach Wash-out	nach 16 Wochen (Ende Periode 2)	Baseline	nach 8 Wochen (Ende Periode 1)	“Baseline 2” – nach Wash-out	nach 16 Wochen (Ende Periode 2)
FEV <sub>1</sub> (%), Mittelwert (SD)	75,73 (21,34)	82,33 (23,48)	79,63 (21,38)	76,81 (22,74)	78,74 (21,46)	73,96 (17,31)	74,84 (19,37)	85,04 (20,63)

<sup>1)</sup> Quelle: eigene Berechnungen.

Weitere Voraussetzungen für Crossover-Studien sind, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt, die durch die Prüfindervention nicht geheilt wird, die aber auch nicht während der Behandlungsphase progredient oder regredient verläuft. D. h. es muss sich im Kern um eine symptomatische Therapie handeln. Diese Voraussetzungen können (zumindest während der überschaubaren Studiendauer) als erfüllt gelten. Allerdings ist ein Periodeneffekt beim Endpunkt BMI nicht gänzlich auszuschließen (s.u.).

In die Generierung der Randomisierungsliste durch den pU waren drei Statistiker einbezogen, von denen zwei unverblindet waren: ein unverblindeter Biostatistiker, ohne Bezug zur Studie und ein weiterer unverblindeter Biostatistiker zur Qualitätskontrolle. Der mit der Studie assoziierte (verblindete) Biostatistiker erstellte den Randomisierungsplan und Dummy-

Randomisierungs-codes. Diese wurden durch den unverblindeten Biostatistiker geprüft und genehmigt. Nach der Überprüfung erzeugte der unverblindete Biostatistiker die finale Randomisierungsliste, die wiederum vom dritten Biostatistiker (Qualitätskontrolle) überprüft und vom unverblindeten Statistiker an das Interactive Voice Response System (IVRS)/ Interactive Web Response System (IWRS) weitergeleitet wurde. Damit spielte ein nicht verblindeter Statistiker eine zentrale Rolle bei der Generierung der Randomisierungsliste, was auch von der EMA kritisch angemerkt wurde. Insgesamt erscheinen aber die Patienten in den Behandlungssequenzen ausreichend balanciert (vgl. Tabelle 4), so dass eine adäquate Randomisierung angenommen werden kann. Generell ist anzumerken, dass die Patientencharakteristika nach Behandlungssequenz dargestellt sind, die Endpunkte aber im Vergleich der Behandlungsgruppen Ivacaftor vs. Placebo. Aufgrund des Crossover ist davon auszugehen, dass die Balancierung auch in den Behandlungsgruppen vorhanden ist.

Als statistisches Analysemodell für den primären Endpunkt wurde ein Mixed Effects Model for Repeated Measures (MMRM) gewählt. Es wurde eine Kovarianzanalyse mit der Annahme von „compound symmetry“ bei wiederholten Messungen durchgeführt (es wurden gleiche Varianzen für wiederholte Messungen und gleiche Kovarianzen zwischen gepaarten Messwerten angenommen). Das statistische Modell war vom Hersteller initial als unstrukturierte Kovarianzmatrix geplant gewesen. Im Assessment-Report der EMA wurde die Änderung kritisch angemerkt und es wurden Sensitivitätsanalysen angeregt, um die Robustheit des Modells zu prüfen. Es wurden diverse Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Struktur des Modells und verschiedene Methoden des Ersatzes von fehlenden Werten betrafen sowie ANCOVA und der Wilcoxon-Rangsummentest. Damit wurden die Robustheit des Effektschätzers und der Einfluss fehlender Werte überprüft. Die Primäranalyse wurde zudem mit dem Per-Protokoll- und dem Safety-Datensatz wiederholt. Im Ergebnis erscheinen die Ergebnisse für den primären Endpunkt im Rahmen der Sensitivitätsanalyse in den verschiedenen Modellen konsistent zu sein. Insgesamt kann die Auswertung der Daten als adäquat eingestuft werden.

Wie bei den Studien 102 und 103 nahmen die Patienten in Studie 111 ihre Medikamente weiterhin ein, hypertone NaCl-Lösung war jedoch nicht erlaubt. Rund 80 % der Patienten wurden mit Dornase Alfa behandelt (kein Gruppenunterschied). Die Einschlusskriterien waren weiter gefasst als bei den Studien 102 und 103 (bspw. bzgl. des maximalen FEV<sub>1</sub>(%)), wodurch die Studienpopulation insgesamt weniger homogen erscheint (bspw. reicht die Altersspanne von 6 bis 57 J. bei Studienbeginn).

Aufgrund der Wash-out-Phase wurde nicht von einem Carry-over-Effekt ausgegangen; dennoch wurde eine separate Analyse nach Abschluss der ersten Behandlungssequenz durchgeführt.

Die Durchführung von vorab definierten deskriptiven Subgruppenanalysen ist nachvollziehbar. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt auswertbar.

Insgesamt war die Abbruchquote von Studie 111 gering: 92,3 % der randomisierten Patienten beendeten Studienteil 1. Ein Patient war lost to follow-up, 2 Patienten schieden aus, weil die Wash-out-Periode verlängert werden musste (wg. Antibiotikatherapie). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

## 3.2. Endpunkte und Effekte

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt  $FEV_1(\%)$  wird vom Hersteller als Morbiditätsparameter für das Ausmaß der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und als Surrogatparameter für die Mortalität gesehen. Bei  $FEV_1(\%)$  als Surrogatendpunkt für die Mortalität handelt es sich um einen noch nicht hinreichend validierten Surrogatparameter. Zur Aussagekraft der Validität hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind aus den Studienunterlagen zwar Hinweise auf eine bestehende Korrelation zu entnehmen. Die Berechnung einer Korrelation aus Beobachtungsstudien oder Modellierungen kann jedoch nicht mit Surrogatvalidierung gleichgesetzt werden; Kriterien für Surrogatendpunkte werden im IQWiG-Methodenpapier (2013) beschrieben: „Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird“ (IQWiG-Methoden 4.1, S. 32). „Diese Verfahren bedürfen in der Regel einer Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden“ (ebd. S. 33). Ein entsprechendes Validierungsverfahren wurde vom pU nicht dargestellt, so dass dem pU bei der Einstufung des  $FEV_1(\%)$  als Surrogat für Mortalität nicht gefolgt werden kann. Vielmehr wurden lediglich Studien präsentiert, die einen Prädiktionseffekt des  $FEV_1(\%)$  auf die Mortalität zeigen.

Hingegen kann der  $FEV_1(\%)$  als wichtiger Wirksamkeitsendpunkt in Studien für das Ausmaß der mit CF assoziierten Lungenerkrankung gesehen werden. Nach den Empfehlungen der EMA wird der  $FEV_1(\%)$  für die Bewertung der Lungenfunktion als primärer Endpunkt angeregt und als stärkster klinischer Prädiktor für die Mortalität gesehen (EMA, 2009). Der  $FEV_1(\%)$  gilt dabei allgemein als leicht zu messen, die Erhebung sollte jedoch standardisiert erfolgen, um Variabilität zu vermeiden. Trotz des hohen Stellenwerts des  $FEV_1(\%)$  als Endpunkt in Wirksamkeitsstudien werden weitere sekundäre Endpunkte in der Leitlinie der EMA empfohlen. Dies betrifft zum einen zusätzliche Endpunkte für die Untersuchung der Lungenfunktion, wie u.a. FVC oder FEF<sub>25/75</sub>, zum anderen die Erhebung klinisch relevanterer Endpunkte, wie Exazerbationen oder Gewichtsveränderungen.

Insgesamt wurden die Messungen des  $FEV_1(\%)$  vom Hersteller standardisiert und adäquat durchgeführt. Dabei hat sich der pU an den Vorgaben der ATS orientiert. Eine Normalisierung bezüglich des Alters, Geschlechts und der Körpergröße wurde nach der Hankinson-Gleichung für Männer  $\geq 18$  J. bzw. Frauen  $\geq 16$  J. bzw. der Wang-Gleichung für 6- bis 17-jährige Jungen und Mädchen vorgenommen. Des Weiteren basieren die Analysen auf einer konservativen ITT-Analyse. Die spirometrischen Messwerte des  $FEV_1(\%)$  weisen daher ein niedriges Verzerrungspotential auf.

In der Studie zeigte sich bezüglich des primären Endpunktes zu Woche 8 eine statistisch signifikante Verbesserung unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo in der Größenordnung der vorhergehenden Studien 102 und 103 (10,68 [95%-KI: 7,26;14,1],  $p < 0,0001$ ). Ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ivacaftor war nach 2 Wochen zu verzeichnen und blieb im Studienverlauf erhalten. Die absolute Veränderung in Studie 111 beim  $FEV_1(\%)$  in der Ivacaftor-Gruppe entsprach einem Unterschied im Volumen von 349 ml (95 %-KI:

[0,2258;0,4725],  $p < 0,0001$ ). Der pU argumentiert, dass der erreichte Effekt oberhalb der Relevanzschwelle liege. Eine MID beim  $FEV_1(\%)$  lasse sich aus chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) ableiten, da diese aufgrund des obstruktiven Charakters mit CF vergleichbar sei. Die MID betrage bei COPD 100-140 ml. Der pU geht hier von einer Vergleichbarkeit beider Krankheitsbilder aus. Weitere unterstützende Daten werden für diesen Analogieschluss nicht vorgelegt, so dass die Beurteilung der Aussage letztlich nicht möglich ist.

Die EMA betrachtete den Nachweis der Wirksamkeit nach 8 Wochen als ausreichend auf der Basis der früher durchgeführten Studien 102 und 103, die ein längeres Follow-up aufwiesen. Die Studie 111 sollte zeigen, dass ein vergleichbarer Therapieeffekt auch bei nonG551D-Gating-Mutationen eintritt. Im Assessment-Bericht der EMA wird allerdings angemerkt, dass die Studiendauer möglicherweise nicht ausreicht, um zu beurteilen, ob die Dosis von 2 mal täglich 150 mg Ivacaftor auch bei Kindern angemessen (oder zu hoch) ist (die Dosis wurde nicht den Altersgruppen angepasst).

Es ist darauf hinzuweisen, dass durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien Patienten mit einer milden oder moderaten, nicht aber mit einer schweren Lungenerkrankung eingeschlossen wurden ( $FEV_1(\%) \geq 40$  zu Beginn). Dementsprechend ist der Effekt von Ivacaftor auf diese Population beschränkt. Welchen Effekt Ivacaftor auf Patienten hat, die unter einer fortgeschrittenen bzw. schweren Lungenerkrankung leiden (z. B.  $FEV_1(\%) < 40\%$ ; tatsächlicher Mittelwert 78,4, Spanne 42,9-118,7) bleibt unklar.

#### Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt waren bei Kindern von 6-11 J. vergleichsweise geringer ausgeprägt (5,18 [95 %-KI: -4,57;14,93],  $p=0,25$ ) und nicht statistisch signifikant. Im Dossier des pU wird dies mit der „weniger ausgeprägten pulmonalen Erkrankung im jüngeren Alter“ erklärt. Das Ergebnis in dieser Subgruppe ist jedoch schwer zu erklären, zumal in dieser Altersgruppe der BMI-Zuwachs sowie die Änderung im CFQ-R am stärksten ausgeprägt waren.

Zudem war der Behandlungseffekt in den USA weniger ausgeprägt als in den Zentren in Europa (6,13 [95 %-KI: 2,93;9,34],  $p=0,0006$  vs. 11,76 [5,62;17,91],  $p=0,0009$ ). Hierfür könnten Unterschiede in der individuellen Behandlung in den europäischen und nordamerikanischen Zentren verantwortlich sein. Für die übrigen Subgruppen zeigten sich keine relevanten Unterschiede im primären Endpunkt.

### **Sekundäre/tertiäre Endpunkte**

#### **Morbidität**

In der Studie 111 war das Auftreten von CF-bezogenen Komplikationen (Pankreatitis oder DIOS) als tertiärer Endpunkt definiert. Das Auftreten entsprechender Ereignisse wurde bei jeder Visite erhoben. Während der Studie traten drei DIOS-Episoden in Teil 1 auf, davon eine unter Ivacaftor und zwei unter Placebo (vgl. Tabelle 12). Es wurde keine Pankreatitis berichtet. Diese Ereignisse wurden aber auch als unerwünschte Ereignisse in der Organklasse der gastrointestinalen Ereignisse erfasst. Auch im EPAR werden diese Komplikation-

en als schwere unerwünschte Ereignisse diskutiert, nicht als tertiäre Studienendpunkte. Aus diesen Gründen wurde von einer Bewertung als Morbiditätsendpunkt abgesehen.

#### Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung

Der BMI wurde zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestimmt. Für Gewicht, Größe und BMI wurden anhand von Wachstumstabellen der CDC nach Alter und Geschlecht adjustierte z-Werte ermittelt.

Das Körpergewicht als Morbiditätsparameter, insbesondere bei Kindern, wird als klinisch relevanter Endpunkt bei Patienten mit CF eingestuft und sollte in Wirksamkeitsstudien erhoben werden. Dies regt auch die EMA an: "In adults, weight changes, lean body mass changes...", "In children, target height and normal weight (as assessed by standard deviation scores and Z-scores)..." (vgl. EMA, 2009). Dabei sollte eine umfängliche Betrachtung erfolgen, wie eine gleichzeitige Hinzunahme des BMI. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert und standardisiert wurden (z-Werte), sind absoluten Angaben (z. B. Gewicht in kg) vorzuziehen. Die EMA empfiehlt, neben regelmäßigen Erhebungszeitpunkten, einen Beurteilungszeitpunkt des Körpergewichtes nach 6 Monaten. Der Hersteller hat in seinen Studien die oben genannten Angaben (Gewicht absolut, BMI absolut und entsprechende z-Werte) in regelmäßigen Abständen erhoben. Die vorliegenden Daten können als adäquat erhoben und ausreichend dargestellt angesehen werden, um eine Aussage hinsichtlich des Endpunktes treffen zu können.

In der Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Gewichtszunahme nach 8 Wochen (Differenz absolut: 0,66 [95 %-KI: 0,34;0,99],  $p < 0,0001$ , Differenz im z-Score: 0,28 [95 %-KI: 0,12;0,45],  $p = 0,001$ ). Der BMI-Anstieg war am ausgeprägtesten bei Kindern von 6-11 J. Im EMA-Report wird darauf hingewiesen, dass eine Flüssigkeitsretention als Erklärungsmöglichkeit für die Gewichtszunahme in der kurzen Zeit nicht ausgeschlossen werden kann und daher die Ergebnisse des zweiten Studienteils abzuwarten seien, um diesen Sachverhalt zu klären.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Parameter wie Körpergröße, Körperbau oder Ernährungsstatus ebenfalls von Bedeutung sein können, insbesondere bei Kindern. Durch solche Parameter kann ein umfassenderes Bild des Entwicklungsstatus gewährleistet werden. Eine Zunahme des Körpergewichtes kann sich beispielsweise auch durch eine Steigerung der fettfreien Masse ergeben. Zu diesen Parametern wurden in den Studien keine a priori definierten Endpunkte geplant.

Das Körpergewicht (insbesondere der BMI bzw. z-Werte bei Kindern) ist als patientenrelevant einzustufen. Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Angaben zur klinischen Relevanzschwelle werden allerdings vom pU nicht gemacht.

Auf Basis der Angaben im Dossier kann analog zu den Erläuterungen bei dem Endpunkt FEV<sub>1</sub>(%) festgehalten werden, dass ein kausaler Zusammenhang bzw. die Beeinflussung/Veränderung der Mortalität auf Grund der Veränderung des Surrogates nicht dargelegt wird. Literatur zur Validierung des Körpergewichtes oder des BMI als Surrogat für Mortalität wird nicht dargelegt, daher kann der Argumentation des pU nicht gefolgt werden.

### Pulmonale Exazerbationen

Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurden pulmonale Exazerbationen erfasst. Informationen zur Patientenrelevanz sind den Unterlagen des Herstellers zu entnehmen. Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Antibiotikagabe führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar. Die EMA empfiehlt pulmonale Exazerbationen als sekundären Endpunkt in Wirksamkeitsstudien. Dies wird dadurch begründet, dass es sich um einen klinisch relevanten Endpunkt handelt (vgl. EMA, 2009).

Die Operationalisierung war dieselbe wie in der Vorläuferstudie 102. In Studie 111 wurden Ereignishäufigkeit (Behandlungstage), Dauer, Anzahl der Hospitalisierungen und Anzahl mit i.v.-Antibiotikabedarf erfasst. Die Erhebung und gewählte Operationalisierung pulmonaler Exazerbationen durch den Hersteller wird als akzeptabel erachtet, so dass hier von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings zwischen den Behandlungsgruppen für keinen der genannten Operationalisierungsansätze. Dies wird vom pU auf die kurze Studiendauer und die geringe Patientenzahl zurückgeführt. Es ist jedoch anzumerken, dass die absolute Anzahl der Exazerbationen je Gruppe bei 10 lag, das sind immerhin rund 25 %, so dass die Patientenzahl vermutlich einen fehlenden Effekt nicht erklären kann. Für die abschließende Beurteilung dieses Endpunkts hinsichtlich der Studiendauer ist die Datenlage allerdings unzureichend.

### **Lebensqualität**

Als Begründung für die Erfassung des Endpunkts wird vom pU angegeben, dass sich CF multifaktoriell auswirke und nicht nur degenerative physiologische Veränderungen verursache, sondern auch die Lebensqualität beeinträchtigt. Daher sei Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.

Die Lebensqualität wurde in der Studie anhand des CFQ-R, Domäne „Atmungssystem“, erhoben. Es handelt sich beim CFQ-R um ein kombiniertes generisches und krankheitsspezifisches Messinstrument. Zu Erhebung wurden die Versionen für Kinder von 6-13 J. (Interviewerformat bis 11 J., selbstberichtet bis 13 J.), Teenager/Erwachsene ab 14. J. und Eltern für Kinder von 6-13 J. verwendet.

Es existieren sowohl deutsche als auch internationale Validierungsstudien die zeigen, dass der CFQ-R Fragebogen als Instrument für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CF grundsätzlich geeignet ist.

Der pU geht von einer MCID von 4 Punkten aus. Die hierfür herangezogenen Studien beziehen sich auf CF-Patienten mit chronischen P. aeruginosa-Atemwegsinfektionen in Kombination mit stabilen respiratorischen Symptomen. Die MCID ist abhängig von anderen Faktoren wie u.a. Schwere der Erkrankung oder auch Zielpopulation (hier Kinder und Erwachsene) und kann demnach variieren. Die Population der Erwachsenen in diesen Quellen ist schwerer erkrankt als die Patienten in der vorliegenden Studie 111 (z. B.

hinsichtlich FEV<sub>1</sub>(%)). Zudem basiert der MCID bei Kindern nur auf der Einschätzung eines einzelnen Patienten.

Die Übertragbarkeit der angegebenen MCID von 4 Punkten bei stabilem Status auf die vorliegende Studienpopulation (v.a. die Teilpopulation mit negativem *P. aeruginosa*-Status und auf Kinder) ist daher nicht abschließend beurteilbar. Außerdem erfasst die alleinige Verwendung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R die Lebensqualität nicht vollständig.

Die Lebensqualität in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R verbesserte sich unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 9,61 Punkte (95 %-KI: [4,49;14,73], p=0,0004). Da der Wert über der MCID von 4 Punkten lag, ist er auch als klinisch relevant einzuschätzen.

### Subgruppenanalysen

In der Subgruppenanalyse wiesen Patienten mit positivem *P. aeruginosa*-Status höhere Werte im CFQ-R (gepoolte Analyse) im Vergleich zur Gesamtgruppe auf (9,61 [95 %-KI: 4,49;14,73], p=0,0004 vs. 4,28 [95 %-KI: -3,36;11,92], p=0,26). Außerdem war die Zunahme beim BMI ausgeprägter. Patienten mit einer besseren Response bezogen auf den FEV<sub>1</sub>(%)-Wert wiesen höhere Werte im CFQ-R auf (16,39 [95 %-KI: 8,15;24,64], p=0,0004 für FEV<sub>1</sub>(%) ≥ 5 % vs. 4,04 [95 %-KI: -2,45;10,53], p=0,21) für FEV<sub>1</sub>(%) < 5 %). Während der zuletzt genannte Befund plausibel erscheint, ist die bessere Lebensqualität (und der höhere BMI) bei Patienten mit positivem *P. aeruginosa*-Status erklärungsbedürftig. Vom pU wird dieses Ergebnis nicht kommentiert, so dass die Bedeutung des Ergebnisses nicht abschließend beurteilt werden kann.

### **Nebenwirkungen**

Die folgenden Sicherheitsendpunkte wurden als tertiäre Endpunkte erhoben: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Dokumentation anormaler Laborwerte (Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation), Augenuntersuchungen, EKG, Erhebung der Vitalparameter. Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde die Safety-Population verwendet. Diese beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Hinsichtlich der Schwere eines Ereignisses wurde der höchste Schweregrad gewählt. Unter Berücksichtigung der gewählten Methoden und Definitionen kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Die mittlere Behandlungsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar (Ivacaftor 54,7 vs. Placebo 56,4 Tage).

Todesfälle oder lebensbedrohliche Ereignisse traten nicht auf. Nebenwirkungen traten bei 83,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 73,7 % der Patienten in der Ivacaftor-Gruppe auf. Moderate und schwerwiegende Nebenwirkungen waren häufiger in der Placebo-Gruppe zu beobachten (35,1 bzw. 21,6 % vs. 18,4 bzw. 10,5 %).

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen betrug in der Placebo-Gruppe 18,9 % (7 Patienten), in der Ivacaftor-Gruppe 10,5 % (4 Patienten), davon wurde jeweils ein Ereignis

als möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert eingestuft: ein Patient mit einer paranasalen Zyste in der Placebo-Gruppe, ein Patient mit DIOS in der Ivacaftor-Gruppe.

In keinem Fall musste eine Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Bei einem Patienten aus der Placebo-Gruppe wurde die Behandlung aufgrund erhöhter Leberenzyme unterbrochen. Bei drei weiteren Patienten aus der Placebo-Gruppe wurde die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen, diese Unterbrechungen wurden aber nur als „missing doses“ registriert und fehlen daher im Safety-Datensatz.

Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil in dieser Studie vergleichbar mit dem Profil in den Studien 102 und 103 bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation. Die EMA weist jedoch darauf hin, dass die Laufzeit der Studie mit 8 Wochen möglicherweise zu kurz war, um das Nebenwirkungsprofil komplett zu erfassen (abgesehen von der vergleichsweise kleinen Patientenzahl). Daten aus der Postmarket-Surveillance, die im EPAR aufgeführt sind, zeigen kein Signal für bisher nicht identifizierte Risiken. Von der EMA wurde erhöhte bronchiale Sekretion als unerwünschte Wirkung von besonderem Interesse untersucht, es zeigte sich aber kein relevanter Gruppenunterschied (0 Placebo vs. 2 Fälle in der Ivacaftor-Gruppe).

#### Subgruppenanalysen

Es wurde kein Zusammenhang von Alter und Nebenwirkungen beobachtet. Insgesamt traten bei den über 18-Jährigen weniger Nebenwirkungen auf. Nebenwirkungen traten generell bei weiblichen Probanden in beiden Gruppen etwas häufiger auf. Generell traten in Europa weniger Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe auf.

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Ivacaftor sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden.

Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse 3) in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Von Patienten, die einen prozentualen Sollwert der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$  – forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % haben, sind nur begrenzte Daten verfügbar.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Ivacaftor ist zugelassen für Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von mindestens 6 Jahren, die eine G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R Gating-Mutation im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel aufweisen. Die Nutzenbewertung von Ivacaftor basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VX12-770-111. Es handelt sich bei der Studie VX12-770-111 um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie (Teil 1) mit Open-Label-Periode (Teil 2) zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF mit einer non-G551D-CFTR-Gating-Mutation auf mindestens einem Allel. Die Studienpopulation entsprach der Zulassungspopulation.

Die Ergebnisse der Studie VX12-770-111 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ivacaftor ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Placebo (N=37) vs. Ivacaftor 150 mg (N=38)	Effekt
<b>Mortalität</b>		
Nicht erhoben	–	–
<b>Morbidität</b>		
<b>Primärer Endpunkt:</b> absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> (%) relativ zum Ausgangswert nach 8 Wochen	10,68 (95 %-KI: 7,26;14,1) p<0,0001	↑↑
Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 8 Wochen Behandlung	0,66 (95 %-KI: 0,34;0,99) p<0,0001	↑↑
Pulmonale Exazerbationen (bis Woche 8) <sup>1)</sup> Ereignishäufigkeit bezogen auf Behandlungstage (Rate Ratio, 95 %-KI) Dauer der Exazerbation (Tage, SD)	0,81 (95 %-KI: 0,39;1,7) p=0,57 Placebo 4,4 (9,5), Ivacaftor 2,9 (6,0) p=0,22	↔ <sup>2)</sup>
Anzahl Hospitalisationen (Patienten/Ereignisse)	Placebo 5/5, Ivacaftor 2/2 p=0,45	
Anzahl mit i.v.-Antibiotikabedarf (Patienten/Ereignisse)	Placebo 5/5, Ivacaftor 3/3 p=0,73	
<b>Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R <sup>3)</sup>	9,61 (95 %-KI: 4,49;14,73) p=0,0004	↑↑

Endpunkt	Placebo (N=37) vs. Ivacaftor 150 mg (N=38)	Effekt
<b>Sicherheit<sup>2)</sup></b>		
unerwünschte Ereignisse (UE) n (%)	31 (83,8) vs. 28 (73,7)	↔
schwerwiegendes UE n (%)	7 (18,9) vs. 4 (10,5)	↔
schwerwiegende Nebenwirkung assoziiert mit Wirkstoff n (%)	1 (2,7) vs. 1 (2,6)	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%)	0 vs. 0	↔
UE, das zu einer Unterbrechung der Behandlung führte <sup>4)</sup>	1 (2,7) vs. 0	↔
<b>Patienten mit UE von besonderem Interesse</b>		
erhöhte bronchiale Sekretion <sup>5)</sup>	0 vs. 2 (5,3)	↔

<sup>1)</sup> Definiert als Therapie mit einem neuen Antibiotikum oder Änderung der antibiotischen Therapie (oral, inhalativ, iv) aufgrund von  $\geq 4$  sinopulmonalen Zeichen/Symptomen (inkl. Husten, Auswurf, Dyspnoe, Fieber usw.).

<sup>2)</sup> Bei niedrigem Verzerrungspotential.

<sup>3)</sup> Verwendung von 4 Versionen des Fragebogens (3 selbstberichtete Versionen für die Altersgruppen 6-11; 12-13 und Jugendliche/Erwachsene sowie eine Version für Eltern); hier nur gepoolte Ergebnisse dargestellt.

<sup>4)</sup> Drei Patienten im Safety-Datensatz nicht erfasst, bei denen die Unterbrechung der Behandlung aus anderen Gründen erfolgte und als „missing doses“ erfasst wurden.

<sup>5)</sup> Im EPAR als adverse event of interest diskutiert.

## Referenzen

**Castellani C, CFTR2 team.** CFTR2: How will it help care? Paediatr Respir Rev. 2013 May;14 Suppl 1:2-5.

**European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use.** Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2008.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Allgemeine Methoden Version 4.1, Köln 2013.

**Rapporteur clinical critical assessment report.** Ivacaftor. Clinical aspects – Extension of Indication. EMEA/H/C/002494/II/009. 2014.

**Schumacher M, Schulgen G.** Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 2. Aufl., Springer, 2007.

**The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2):** <http://www.cftr2.org> [Zugriff am 09.09.2014]

**Wellek S, Blettner M.** Vom richtigen Umgang mit dem Crossover-Design in klinischen Studien. Dt Ärztebl 2012;109:276-81.