

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	Zystische Fibrose ( <i>cystic fibrosis</i> )
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
F508del	Mutation im CFTR-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FE-1	Fäkale Elastase-1
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekundenvolumen ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	<i>Lung Clearance Index</i>
LUM	Lumacaftor
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
PASS	<i>Post-Authorization Safety Study</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RR	Relatives Risiko
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### Präambel:

Im Rahmen der Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet A hat der G-BA am 15.08.2019 einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt. Dieser Beschluss wurde bis zum 01.10.2021 befristet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Deshalb wird dieses Dossier auf der Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vorgelegt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
<b>Anschrift:</b>	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
<b>Anschrift:</b>	Fitzwilliam House 28-32 Pembroke Street Upper Dublin 2 D02 EK84 <b>Ireland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Lumacaftor/Ivacaftor
<b>Handelsname:</b>	Orkambi®
<b>ATC-Code:</b>	R07AX30
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	37447
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	15246441, 15246445
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
<b>Alpha-ID</b>	I2487, I2488, I32495, I130516, I129376, I18531



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Orkambi <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	15.01.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Orkambi® ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	08.01.2018
Orkambi® ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	19.11.2015

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	<i>Best Supportive Care (BSC)</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) hat in einem früheren Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation (hF508del) im CFTR-Gen sind, am 29. November 2012 *Best Supportive Care (BSC)* als zVT festgelegt (Vorgangsnummer 2012-B-050).

In einem erneuten Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-134) am 25. Februar 2015 hat der G-BA für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die von ihm festgelegte zVT BSC bestätigt.

Zur Indikationserweiterung von LUM/IVA bei CF-Patienten von 2 bis einschließlich 5 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind, für die erstmalige und auch die vorliegende, erneute Nutzenbewertung nach Ablauf einer Befristung, fand kein weiteres Beratungsgespräch zur zVT mit dem G-BA statt.

Vertex geht davon aus, dass die vom G-BA für Patienten mit CF, die hF508del im CFTR-Gen sind, im November 2012 (Alter ab 6 Jahren) und im Februar 2015 (Alter ab 12 Jahren)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

festgelegte zVT BSC weiterhin auch für Patienten von 2 bis 5 Jahren gültig ist (wie im G-BA Beschluss vom 15.08.2019 bestätigt). In der Zeit seit dem letzten Beschluss zu LUM/IVA sind im Indikationsgebiet der CF speziell für Patienten von 2 bis 5 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind, keine neuen Therapien zugelassen worden.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer</b>  <b>Hedges' g oder RR oder HR</b>  <b>[95% KI], p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von LUM/IVA + BSC vs. BSC</b>
Morbidität: absolute Veränderung der MRT-Scores zu Woche 48 Global Chest Score	Hedges' g: -0,22 [-0,84; 0,40], p=0,476	Zusatznutzen nicht belegt
Morphological Chest Score	Hedges' g: -0,03 [-0,65; 0,59], p=0,929	Zusatznutzen nicht belegt
Perfusion Chest Score	Hedges' g: -0,44 [-1,06; 0,17], p=0,151	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des LCI <sub>2,5</sub> über 48 Wochen kontinuierlich	Hedges' g: -0,54 [-1,15; 0,07], p=0,081	Zusatznutzen nicht belegt
Responderanalyse (≥ 15% Verbesserung zu Woche 48)	RR: 3,66 [0,50; 26,83]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des BMI z-Score zu Woche 48	Hedges' g: 0,69 [0,07; 1,31], p=0,030	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score des Körpergewichts zu Woche 48	Hedges' g: 0,47 [-0,14; 1,09], p=0,127	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung des z-Score der Körpergröße zu Woche 48	Hedges' g: -0,02 [-0,63; 0,58], p=0,938	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen	Hedges' g: -1,53 [-2,21; -0,85], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 über 48 Wochen	Hedges' g: 0,48 [-0,13; 1,09], p=0,120	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	RR: 0,69 [0,40; 1,18], p=0,170	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	RR: 2,29 [0,29; 18,00], p=0,432	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Anzahl Patienten mit pulmonaler Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	RR: 1,83 [0,22; 15,08], p=0,575	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48	HR: 0,558 [0,250 - 1,245], p=0,154	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Exazerbation bis Woche 48	HR: 2,303 [0,269 – 19,723], p=0,446	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe bis Woche 48	HR: 1,812 [0,202 – 16,213], p=0,595	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	RR: 0,97 [0,92; 1,03], p=0,317	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 nach SOC und PT SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,89 [0,79; 0,998], p=0,046	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	RR: 1,83 [0,22; 15,08], p=0,575	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MRT = Magnetresonanztomographie, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 1-7 für die patientenrelevanten Endpunkte der 48-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Studie VX16-809-121 erläutert, die einen Zusatznutzen belegen. Darüber hinaus werden im jeweiligen Zusammenhang auch Ergebnisse der in „weiteren Untersuchungen“ in Modul 4A dargestellten Evidenz der Studien VX16-809-116 und VX14-809-108 diskutiert, sofern sie zu einer Bewertung des Zusatznutzens beitragen.

Vorausgeschickt werden soll, dass im Ergebnis der ersten Nutzenbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet A der G-BA bereits einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor festgestellt hat (G-BA Beschluss vom 15.08.2019). Dieser Beschluss war befristet worden, um eine Quantifizierung nach Abschluss der explorativen, randomisierten Studie VX16-809-121 zu ermöglichen. Das vorliegende Nutzendossier wird daher zum Fristablauf eingereicht, da die neue wissenschaftliche Bewertungsgrundlage nunmehr vorliegt.

### **Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> und zusätzliche Responderanalyse für diesen Endpunkt**

Der G-BA hat in der Erstbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet A den Parameter LCI<sub>2,5</sub> zur Ableitung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens herangezogen. Die Messung des LCI ermöglicht eine sehr frühere Erkennung bestehender struktureller



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lungenschädigungen. Hieraus eröffnet sich die Möglichkeit einer früheren Intervention, welche einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegenwirken kann, womit ihr weiterer Abfall verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden kann. Dies konstatierte ebenfalls der G-BA in seiner Beschlussfassung zur Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab dem 6. bzw. 2. Lebensjahr (G-BA Beschlüsse vom 02.08.2018 und 15.08.2019).

Im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm der Studie VX16-809-121 sank und verbesserte sich der mittlere Wert des LCI<sub>2,5</sub> über 48 Wochen um ca. 0,7 Lungenumsätze (95%-KI: [-1,48; 0,07]; p=0,075), während unter Placebo keine relevante Veränderung zu sehen war. Der positive Behandlungseffekt ist numerisch deutlich ausgeprägt; statistisch ist er nicht signifikant. Bezüglich der durchgeführten Subgruppenanalyse ergab sich kein Hinweis auf Effektmodifikation.

Die Responderrate (Response liegt bei mindestens 15-prozentiger Verbesserung des LCI<sub>2,5</sub> im Vergleich zu Baseline vor) war unter Lumacaftor/Ivacaftor um knapp 17 Prozentpunkte höher als unter BSC (22,9 % vs. 6,3 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant, jedoch ein bemerkenswertes Signal für eine erhöhte Response unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo über 48 Wochen hinsichtlich der Verlangsamung der Progression.

Hierzu soll jedoch erläutert werden, dass es sich bei dieser explorativen Studie um eine logistisch sehr komplizierte und in dieser sehr jungen Altersgruppe im Anwendungsgebiet vermutlich einmalige RCT handelt. So war allein deren Durchführbarkeit an bestimmten CF-Zentren, die zusätzlich über eine spezialisierte MRT-Bildgebung verfügen, eine sehr hohe Hürde. Die Fallzahl dieser RCT an Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren konnte nicht im klassischen Sinne einer konfirmatorischen Studie geplant werden. Daher ist die Studie explorativ. Mithin lag a priori keine geplante Power für den LCI<sub>2,5</sub> vor, einen vorhandenen Behandlungseffekt zugunsten Lumacaftor/Ivacaftor bei kontrollierten Irrtumswahrscheinlichkeiten nachweisen zu können. Für diese sehr junge Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, ist weiterhin die besondere Bedeutung von Endpunkten wie die MRT-Messung zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF hervorzuheben. Die MRT-Scores korrelieren sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten, sodass eine frühzeitige Therapienotwendigkeit angezeigt wird.

Dem G-BA lagen zur o.g. Erstbewertung die Ergebnisse des LCI<sub>2,5</sub> nach 24 Wochen Behandlung der einarmigen Zulassungsstudie VX15-809-115 vor. Die mittlere Reduktion des LCI<sub>2,5</sub> nach 24 Wochen Behandlung mit LUM/IVA vs. Baseline betrug in dieser Studie 0,58 Lungenumsätze (95%-KI: [-1,17; 0,02]; p=0,056). Nach insgesamt 120 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der in Modul 4A dargestellten Verlängerungsstudie VX16-809-116 zur Studie VX15-809-115 betrug die mittlere Reduktion des LCI<sub>2,5</sub> vs. Baseline 0,20 Lungenumsätze (95%-KI: [-0,60; 0,99]). Dieses Ergebnis bedeutet, dass es für die Patienten über ca. 2,5 Jahre hinweg keine Progression der Lungenveränderung gab, welche bei rein symptomatischer Therapie zu erwarten ist. Auch sei hier weiterhin angemerkt, dass die Bestimmung des LCI<sub>2,5</sub> in den Studien VX15-809-115 und VX16-809-116 jeweils nur bei einer kleinen Subpopulation möglich war (Patienten der „LCI-Substudie“, die zum Screening-

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zeitpunkt der Vorgängerstudie VX15-809-115 mind. drei Jahre alt waren und für die die Einwilligung über die Teilnahme an der LCI-Substudie vorlag). Diese Ergebnisse der nicht-vergleichenden Studien stützen den nun gezeigten numerisch deutlich ausgeprägten Behandlungseffekt der RCT VX16-809-121.

Vor diesem Hintergrund sollten die mittleren Veränderungen und die zusätzlich vorgelegten Responderanalysen des LCI<sub>2,5</sub> und deren jeweils stark ausgeprägte Trends zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Sinne einer deutlichen, patientenrelevanten Verlangsamung der Progression interpretiert werden. **Die vorgelegten Ergebnisse zum LCI<sub>2,5</sub> bestätigen den Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor für Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren im Anwendungsgebiet A.** Die hier gezeigte, gleiche Effektrichtung im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 Jahren stärkt weiterhin die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde.

**Morbidität: Mittlere Veränderung des BMI z-Scores**

Der BMI z-Score ist in der betrachteten Altersgruppe eine anerkannte Vergleichsbasis für den Ernährungszustand.

Die mittlere absolute Veränderung (zu Woche 48 versus Baseline) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bezüglich des BMI z-Score war mit einem Wert von 0,41 statistisch signifikant. Hedges' g für diese Änderung beträgt 0,69 (95%-KI: [0,07; 1,31], p=0,030). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nicht vor.

Somit liegt unter Lumacaftor/Ivacaftor eine statistisch signifikante Verbesserung der Ernährungssituation für die Kleinkinder im Anwendungsgebiet A vor. Bei früher Intervention können so Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Hinsichtlich der Interpretation der Relevanz ist zu beachten, dass es sich beim BMI z-Score bereits um ein standardisiertes Effektmaß (des BMI) handelt. Die Standardisierung erfolgt hier basierend auf den Verteilungsparametern des BMI gesunder Kinder im gleichen Alter in der Bevölkerung. Obwohl die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls des BMI z-Scores (bzw. des Hedges' g) einen Wert unter dem Schwellenwert von 0,2 ausweist, ist dies im Rahmen dieser explorativen Studie bei den Kleinkindern als relevanter Effekt einzuschätzen, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Dies ist u. a. dadurch begründet, dass die begrenzte Fallzahl in der Studie ein breiteres 95%-Konfidenzintervall des Effektschätzers bedingt. Das hier gezeigte Ausmaß der Verbesserung übersteigt (placebokontrolliert) den Effekt, der in der hier zusätzlich dargestellten Studie VX16-809-116 gezeigt werden konnte (dort wurde über 120 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung um einen Wert von 0,27 erreicht; nach 24 Wochen waren es für diese Patienten ein Zugewinn um 0,29 im BMI z-Score). Dabei ist außer dem fehlenden Vergleichsarm in der Studie VX16-809-116 die größere Fallzahl mit LUM/IVA-Behandlung mit n = 57 im Vergleich zu n = 35 in der Studie VX16-809-121 zu berücksichtigen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der gezeigten Verbesserung des Ernährungszustandes der Kleinkinder soll erwähnt werden, dass die ebenfalls in der Studie VX16-809-121 gezeigten Verbesserungen in den Markern der Pankreasfunktion (der FE-1 und dem immunreaktiven Trypsinogen (IRT)), die bisher ausschließlich unter Lumacaftor/Ivacaftor und niemals unter BSC gezeigt werden konnten, ebenfalls die Verbesserung der Ernährungssituation belegen. Diesen Effekten haben auch die anwesenden Vertreter der Fachkreise bei der Anhörung zur ersten Nutzenbewertung (am 15.08.2019) im Anwendungsgebiet A besondere Bedeutung beigemessen und es als Durchbruch in der Therapie bewertet. Auch in der hier ebenfalls dargestellten einarmigen Langzeitstudie VX16-809-116 wurden über eine Behandlungsdauer von 120 Wochen hinsichtlich der FE-1 und des IRT sehr ausgeprägte und statistisch signifikante Verbesserungen gezeigt, was wegen der Aufrechterhaltung dieser bisher nie dagewesenen Effekte besonders relevant für die Ernährungssituation der Kleinkinder ist.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt BMI z-Score** eine zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Dieser Effekt hinsichtlich des BMI z-Score begründet einen **geringen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor**. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als **Hinweis** einzustufen. Die hier gezeigte, gleiche Effektrichtung im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 bzw. 12 Jahren stärkt weiterhin die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde.

**Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen**

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchloridkonzentration über 48 Wochen. Die mittlere absolute Veränderung (Veränderung zu Woche 48 versus Baseline) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo lag in Studie VX16-809-121 bei -26,3 mmol/l und ist statistisch signifikant. Hedges' g für diesen Effekt betrug im Mittel -1,53 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz der Senkung der Schweißchloridkonzentration. Diese sehr deutliche Änderung des unmittelbar mit der Krankheitsursache verbundenen Parameters wird für diese Patienten ausschließlich unter Lumacaftor/Ivacaftor – einer kausalen Therapie – erreicht; unter Placebo ergibt sich über 48 Wochen keine statistisch signifikante mittlere Änderung des für alle Kleinkinder in der Studie zu Baseline hohen Schweißchloridwerts. Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt nicht vor.

Reduktionen der Schweißchloridkonzentration in sehr gut vergleichbarer Größe wurden auch in der ebenfalls dargestellten Studie VX16-809-116 beobachtet. Nach 120 Wochen Behandlung betrug die Veränderung unter Lumacaftor/Ivacaftor -29,6 mmol/l. Diese Reduktion im Vorher-Nachher-Vergleich war ebenso statistisch signifikant, wie die Veränderung um im Mittel -31,7 mmol/l nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in der Studie VX16-809-121.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Diese Belege, dass Lumacaftor/Ivacaftor bei den Kleinkindern des Anwendungsgebietes A die Schweißchloridkonzentration so deutlich und relevant senkt, belegen erneut die kausale Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor. Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchloridkonzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren. Auch der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern – den Stellenwert für die Diagnose stets anerkannt. Klinische Experten interpretieren die starke Reduktion der Schweißchloridkonzentration in dieser Altersgruppe als Anzeichen für einen mindestens so großen therapeutischen Effekt wie bei den älteren Patientengruppen. Diese dargelegten, frühen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration sind daher bedeutend, um die Progression der Erkrankung frühzeitig verlangsamen zu können und damit auch die Prognose bezüglich der Lebensqualität und der Lebenszeit für diese Kleinkinder nachhaltig zu verbessern. Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätseindpunkt Schweißchloridkonzentration** eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **erheblichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT unter zusätzlicher Beachtung des Surrogatparameters wird dies als **Anhaltspunkt** eingestuft. Die im Vergleich zu den älteren Kindern ab 6 bzw. 12 Jahren ähnliche Effektstärke mit statistischer Signifikanz stärkt auch für diesen Endpunkt die Evidenzübertragung, wie sie bereits in der Erstbewertung dargelegt und anerkannt wurde.

### **Mortalität**

In der Studie VX16-809-121 gab es keinen Todesfall im Studienverlauf, sodass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann.

Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters LCI hinsichtlich der Mortalität hingewiesen. Aus dem bezüglich des LCI<sub>2,5</sub> gezeigten Behandlungseffekt in der Lunge – weiterhin auch im Zusammenhang mit den positiven Effekten bezüglich des BMI z-Score und reduzierter Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen – werden sich nach ausreichender Behandlungszeit unter Lumacaftor/Ivacaftor und insbesondere bei frühestmöglichem Therapiebeginn auch Mortalitätsvorteile bei CF-Patienten in Deutschland zeigen.

Zusätzlich relevant zur Bewertung der Mortalitäts-Prognose liegt eine Modellierung vor, die zugleich auf Ergebnissen klinischer Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet als auch auf Daten aus dem Behandlungsalltag von CF-Patienten beruht. Das Modell zeigt, dass die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, erhebliche Vorteile in der Überlebenszeit erbringen kann. Es kann verdeutlicht werden, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer der resultierende Zugewinn an Lebenszeit ist. Dieses Modell, das konkrete Schätzwerte für Patienten von 2 bis 5 Jahren ermöglicht, bezieht eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 39,9 Jahren für alle CF-Patienten aus dem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

irischen CF-Register (*Cystic Fibrosis Registry of Ireland*) als Vergleichsbasis ein, die die Überlebenszeit für die lediglich mit BSC behandelten CF-Patienten beschreibt.

Für Patienten mit einem Beginn ihrer Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung ab dem zweiten Lebensjahr (d.h. die Patienten des hier relevanten Anwendungsgebietes A) ergibt das Modell im Vergleich zu BSC einen geschätzten Zugewinn von 30,0 Lebensjahren (lebenslange Behandlung bei angenommener Therapiepersistenz von 100 %) bzw. von 23,1 Lebensjahren (bei lebenslanger Behandlung und einer Behandlungspersistenz von ca. 77 % in den ersten zwei Behandlungsjahren und anschließender Persistenz von 100 %).

Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr von mindestens 23 Jahren, bei vollständiger Persistenz sogar 30 Jahren, die sich aus der Modellierung ergibt, **weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts** für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation im Indikationsgebiet. Dies wird besonders deutlich, wenn man sich nochmals vergegenwärtigt, dass die derzeit für alle CF-Patienten zu erwarteten mediane Lebenszeit bei Behandlung mit BSC (d.h. der zVT) lediglich 39,9 Jahre beträgt (Schätzwert aus irischem CF-Register des Jahres 2013), die dieser Modellierung als Vergleichswert zugrunde liegt. Dieser prognostizierte Effekt bezüglich der Lebenszeitverlängerung wird hier nicht zur direkten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, fließt jedoch in die Gesamtschau des Zusatznutzens in nachfolgender Zusammenfassung mit ein.

**Sicherheit/Verträglichkeit:**

Bezüglich der Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zVT (BSC) kann festgestellt werden, dass über 48 Wochen erneut eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt werden kann, die sich damit für Lumacaftor/Ivacaftor auf dem Niveau der begleitenden BSC bewegt. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen jedweden Schweregrads, von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, bestehen keine relevanten Unterschiede. Schwere unerwünschte Ereignisse traten insgesamt sehr selten auf. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Bezüglich der geforderten post-hoc Auswertung auf der Ebene von *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) des Kodier-Thesaurus MedDRA wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bezüglich der SOC „*Infections and Infestations*“ (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) gefunden, der eine geringere Häufigkeit dieser Ereigniskategorie unter Lumacaftor/Ivacaftor vs. BSC ausweist. Aufgrund der Lage des 95%-Konfidenzintervalls des relativen Risikos und der Tatsache, dass es sich dabei nicht durchgehend um schwere Ereignisse handelt, wird daraus kein Zusatznutzen abgeleitet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zusätzlich soll jedoch hervorgehoben werden, dass sich auch aus den Ergebnissen der einarmigen Langzeitstudie VX16-809-116 bei insgesamt 120 Wochen Behandlungsdauer bezüglich des Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils bestätigt hat, dass Lumacaftor/Ivacaftor eine sehr gute Sicherheit/Verträglichkeit besitzt. Auch die (vergleichende) *Post-Authorization Safety Study* (PASS) VX14-809-108 hat (auf Basis der im Modul 4A dargestellten, aktuell vierten Zwischenauswertung über ein Jahr) speziell für die hier relevante Gruppe der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren gezeigt, dass eine sehr gute Verträglichkeit in der Langzeitbetrachtung eines großen Patientenkollektivs mit insgesamt 1.467 Patienten (davon 855 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt) besteht. Die Studie sollte speziell auch das Auftreten von Transaminasen-Erhöhungen untersuchen und es hat sich bisher bestätigt, dass diese mit vergleichbarer Häufigkeit wie in der nicht mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Kohorte der Kleinkinder aufgetreten sind.

Darüber hinaus zeigte die Studie VX14-809-108 in der vierten Zwischenauswertung statistisch signifikante Reduktionen der pulmonalen Exazerbationen (ohne derzeitige Verfügbarkeit genauer Angaben zum Schweregrad) und der Krankenhauseinweisungen (ohne genaue Angabe der Ursache) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur Vergleichskohorte der Kleinkinder im Indikationsgebiet (Anwendungsgebiet A). Diese Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag (PASS) untermauern die bereits im Rahmen der beiden klinischen Studien VX16-809-121 und VX15-809-115 bzw. VX16-809-116 gezeigten positiven Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor in Bezug auf verbesserte Lungenfunktion (bzw. frühzeitig stabilisierter Lungenfunktion, d.h. vermiedener Verschlechterung) und verbesserter Ernährungssituation.

Somit ist zusammenfassend bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor** – trotz vorliegenden Trends und einer generell sehr guten Verträglichkeit sowie statistisch signifikanten Reduktionen von pulmonalen Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen (Ergebnisse der nicht-randomisierten, vergleichenden, beobachtenden Kohortenstudie VX14-809-108) – **nicht belegt**.

**Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Aufgrund der zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität ergeben sich auf Basis der positiven Trends beim LCI<sub>2,5</sub> (zusätzlich gestützt durch numerische Verbesserungen der MRT-Scores der Lunge) und bei der Pankreasfunktion sowie der Verbesserung des BMI z-Scores und der Reduktion der Schweißchloridkonzentration bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** sowie ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein mit Placebo (BSC) vergleichbares Profil für Lumacaftor/Ivacaftor auch in der Langzeitbetrachtung vor. In der Studie VX14-809-108 zeigen sich (vierte Zwischenauswertung über ein Jahr) statistisch signifikante Reduktionen der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen und von Krankenhauseinweisungen unter Lumacaftor/Ivacaftor.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Außerdem trägt zur Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens auch das Ergebnis eines Modells bei, das – ebenfalls auf der Basis der Ergebnisse von Daten aus dem Versorgungsalltag sowie weiterer Daten aus RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor – für die Kleinkinder des Anwendungsgebiets A bei lebenslanger Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, beginnend ab dem 2. Lebensjahr, eine Verlängerung der medianen Lebenszeit um mindestens ca. 23 Jahre (bei einer Persistenz von 77 % in den ersten zwei Behandlungsjahren und anschließender Persistenz von 100 %) und maximal 30 Jahren (bei 100%-iger Persistenz) prognostiziert. Angesichts einer derzeitigen medianen Lebenserwartung von CF-Patienten von 39,9 Jahren kann dieser Effekt als in Richtung eines dramatischen Effekts gehend eingeschätzt werden. Wichtig ist dabei auch das Ergebnis des Modells, dass bei späterem Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor, der Zugewinn an Lebenszeit durch die Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung deutlich zurückgeht. Dies ist in Einklang mit der Erkenntnis, dass ein Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren, hier Lumacaftor/Ivacaftor, so frühzeitig im Leben der Patienten wie möglich, den bestmöglichen Therapieeffekt zur Folge haben wird. Dies ist – wie mehrfach diskutiert – durch die Vermeidung frühzeitiger struktureller Organveränderungen sowie zusätzlich durch eine Verlangsamung der Krankheitsprogression bedingt, welche auch der G-BA sowie klinische Experten in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren als bedeutende Therapieziele ansehen. In der Praxis zeigt sich außerdem, dass je jünger die CF-Patienten sind, desto stärker ausgeprägt ist der krankheitsmodifizierende Effekt durch CFTR-Modulatoren.

Diese erneut gezeigte Bedeutung des frühestmöglichen Behandlungsbeginns für die Prognose und Lebensqualität der betroffenen Kleinkinder im Anwendungsgebiet A bestätigt – unterstützt durch die Ergebnisse des dargestellten „Überlebenszeit-Modells“ – den in der Gesamtschau vorhandenen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei frühestmöglichem Behandlungsbeginn – auch wenn dieser Zusatznutzen an dem sehr kleinen Patientenkollektiv, wie in der dargestellten explorativen RCT VX16-809-121, nicht in jedem Falle direkt belegt werden konnte.

Zusätzlich trägt weiterhin der bei der Erstbewertung herangezogene Evidenztransfer der Studiendaten der CF-Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren mit der gleichen Mutation, bei denen ein nicht quantifizierbarer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen gezeigt werden konnte, auf die jüngere Patientenpopulation der 2- bis 5-Jährigen. Die in Modul 4A dargelegten Ergebnisse der Studien VX16-809-121, VX16-809-116 sowie VX14-809-108 für die Kleinkinder und die Studienergebnisse für die Patienten ab einem Alter von 6 bzw. 12 Jahren zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor. Somit kann die Evidenz der älteren Populationen auf die Population im vorliegenden Dossier wie bereits in der Erstbewertung übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens weiterhin herangezogen werden.

Diese Aspekte gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Summarisch wird in der Abwägung aller Aspekte und der gezeigten Effekte, deren Stärke und Relevanz der **Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor** gegenüber der zVT **BSC im gesamten Anwendungsgebiet A** als **beträchtlich** eingestuft.

### Ergebnissicherheit:

Durch das Vorliegen der Ergebnisse der explorativen, randomisierten, kontrollierten Studie VX16-809-121 konnte Evidenz hoher Qualität herangezogen werden. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential liegen für diese Studie nicht vor.

Darüber hinaus sind aus der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX16-809-116 zusätzliche Hinweise auf die Stabilität der bereits in der Erstbewertung herangezogenen Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor (über 24 Wochen) bei verlängerter Behandlung über insgesamt 120 Wochen ableitbar.

Die PASS VX14-809-108 bestätigt mit der bisherigen vierten Zwischenauswertung über ein Jahr patientenrelevante Verbesserungen bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sowie ein sehr gutes, mit BSC vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil basierend auf Daten aus dem Versorgungsalltag. Es ergeben sich auch bereits signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor bezüglich reduzierter Häufigkeiten pulmonaler Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber BSC im direkten Vergleich als hoch bewertet, wobei Einschränkungen durch das Verzerrungspotential bei der Evidenz aus nicht-randomisierten Studien und den Daten aus dem Versorgungsalltag einbezogen werden sollten. Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor** im Vergleich zur zVT (BSC).

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die zu bewertende RCT wurde ausschließlich an Zentren in Deutschland durchgeführt; über 90 % der in die Bewertung der direkt vergleichenden RCT-Evidenz eingegangenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten und die jeweilige Umsetzung der BSC legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet A auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

CF ist eine seltene, autosomal-rezessive, progressive Stoffwechselerkrankung, von der weltweit ca. 80.000 Menschen betroffen sind. In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten mit 6.463 angegeben. Dabei ist in Europa (und speziell auch in Deutschland) ungefähr die Hälfte aller CF-Patienten homozygot für die F508del-Mutation, während die Prävalenz und Mutationsverteilung von CF nach geografischem Standort und ethnischer Herkunft variiert.

Die Symptome von CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, so stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Bei Patienten mit Mutationen, die keine oder nur sehr geringe CFTR-Aktivität nach sich ziehen (wie bei F508del) können schwerwiegende Symptome bereits sehr früh auftreten. Die Erkrankungsprogression ist dann schnell und führt letztendlich zum frühzeitigen Tod.

Gemäß der Zulassung ist die Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor (Orkambi®) mit der Zulassungserweiterung entsprechend dieses Anwendungsgebietes A angezeigt zur Behandlung von Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes A bestehen keine Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit ist die Zielpopulation die Population entsprechend der Indikationserweiterung für LUM/IVA.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation sind bereits in jungem Alter schwer betroffen. Sie leiden an einer schweren und progredienten Multi-System Organdysfunktion, die über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert. Daher besteht ein hoher, bisher nicht gedeckter medizinischer Bedarf für CF-Patienten.

Trotz der verfügbaren Therapien mit der bestmöglichen symptomatischen Therapie haben diese CF-Patienten eine hohe Krankheitslast. Es besteht zwar eine beträchtliche Zahl an Therapieoptionen, welche die Symptome behandeln – diese gehen aber gleichzeitig mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher. Aufgrund dieser hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der CF-Patienten mit homozygoter F508del-Mutation, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Die Festkombination LUM/IVA ist die erste ursächliche Therapie für CF-Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Durch die Wirkstoffkombination LUM/IVA werden sowohl die Dichte wie auch die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert. Somit adressiert LUM/IVA den therapeutischen Bedarf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	235
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	beträchtlich	235
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	148.415,91
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	<i>Best Supportive Care</i>	CF-Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind.	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben sind der deutschen *Summary of Product Characteristics* (SmPC) für Orkambi® entnommen:

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Orkambi sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der F508del-Mutation auf beiden Allelen des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.

#### Dosierung

**Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 2 Jahren**

Alter	Orkambi-Dosis	Gesamttagesdosis
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg	Ein Beutel Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 250 mg
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr	Ein Beutel Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 300 mg/ Ivacaftor 376 mg
6 Jahre oder älter	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Orkambi Tabletten	

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag der Woche begonnen werden. Das Arzneimittel sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

*Vergessene Dosis*

Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis mit einer fetthaltigen Mahlzeit nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

*Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren*

Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings muss bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf einen Beutel jeden zweiten Tag (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr) vorgenommen werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis empfohlen.

Zur Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

<b>Einschränkung der Leberfunktion</b>	<b>Dosisanpassung</b>	<b>Gesamttagesdosis</b>
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht &lt; 14 kg</u></p> <p>200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p>
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	1 Beutel jeden Morgen und 1 Beutel jeden zweiten Abend	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht &lt; 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</p>
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	1 Beutel pro Tag oder weniger häufig	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht &lt; 14 kg</u></p> <p>100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem</u></p>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Einschränkung der Leberfunktion</b>	<b>Dosisanpassung</b>	<b>Gesamttagesdosis</b>
		<i>Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</i>

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der gesamte Inhalt jedes Beutels Granulat ist mit einem Teelöffel (5 ml) einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und vollständig zu verzehren. Beispiele für altersgerechte weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst, aromatisierter Joghurt, Milch oder Fruchtsaft. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Die Mischung ist nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.