

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2016
von 14.53 Uhr bis 16.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vertex Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Dr. Banik

Herr Dr. Peceny

Herr Francot

Herr Dr. Warger

Angemeldete Teilnehmer für **BIO Deutschland e. V.:**

Herr von Poblitzki

Herr Kahnert

Angemeldeter Teilnehmer für **CF-Ambulanzleitung, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen:**

Herr Dr. Riethmüller

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Zöller

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch (nicht anwesend)

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.53 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mein Damen und Herren! Welche Reihenfolge ist Ihnen am liebsten? Ich hörte, Sie wollen die Anhörung getrennt haben. Wie sollen wir verfahren? Womit sollen wir beginnen?

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Wir schlagen vor, dass wir erst einmal mit Orkambi anfangen, dem Kombinationspräparat Ivacaftor/Lumacaftor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen wir das so. – Herzlich willkommen zum frühen Nutzenbewertungsverfahren. Heute führen wir eine Doppelanhörung durch, indem wir zwei Anhörungen quasi hintereinanderschalten. Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren in beiden Fällen die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. März 2016 als Basis.

Im ersten Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen Vertex als pharmazeutischer Unternehmer, dann der BPI, dann BIO Deutschland e. V. und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Zu dieser Anhörung für das Kombipräparat sind als Teilnehmer gemeldet: Herr Dr. Dr. Banik, Herr Dr. Peceny, Herr Raymond, der sich gerade schon gemeldet hat, Herr Dr. Warger für Vertex, dann für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Zöller, für BIO Deutschland Herr von Poblitzki und Herr Kahnert, Herr Dr. Riethmüller von der Uniklinik Tübingen, dann Herr Rasch – er ist nicht anwesend – und Herr Dr. Werner vom vfa. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann können wir mit der Anhörung beginnen.

Für mich wäre in der heutigen Anhörung die Diskussion von Interesse, warum für die Zwei- bis Fünfjährigen nur eine einarmige Studie durchgeführt worden ist. Dann müssten wir vielleicht auch diskutieren, ob und welche jetzt im Dossier vorgelegten Punkte als patientenrelevante Endpunkte geeignet sind. Wir müssen uns auch beschäftigen mit der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Datenmenge; das sind die Ergebnisse der Follow-up-Studie 109. Aber das sind einfach nur zwei bis drei Punkte, auf die wir auf alle Fälle eingehen sollten.

Mein Vorschlag ist, nachdem wir jetzt die Teilnehmer festgestellt haben und nachdem ich auch noch einmal darauf hinweise, dass wir Wortprotokoll führen und dass Sie deshalb bitte das Mikrofon benutzen und jeweils Ihren Namen zu nennen etc. pp., dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit erhält, aus seiner Sicht die erörterungsbedürftigen Punkte beziehend auf die Dossierbewertung durch die Fachberatung Medizin darzustellen. Vor diesem Hintergrund und auf dieser Basis würden wir dann in eine Frage- und Antwortrunde eintreten. Wer möchte beginnen? Wer trägt vor? – Herr Raymond, bitte schön.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, bevor wir anfangen, möchte ich Ihnen ganz kurz unsere Teilnehmer von Vertex vorstellen. An meiner rechten Seite sitzt der Leiter unserer Medizinabteilung, Herr Dr. Peceny. Rechts von ihm sitzt Herr Dr. Dr. Banik, unser Dienstleister, der sich maßgeblich an der Erstellung unseres Nutzenbewertungsdossiers beteiligt hat. An meiner linken Seite ist Herr Dr. Warger, auch ein Mitarbeiter unserer Medizinabteilung. Mein Name ist Francot; ich stehe in der Liste als Raymond. Das ist mein Vorname. Ich bin Geschäftsführer der Firma Vertex in Deutschland.

Erst einmal ist es natürlich für uns eine außergewöhnliche Anhörung, weil es heute drei Nutzenbewertungsdossiers für zwei Produkte in einer Anhörung betrifft. Es geht zunächst um das Kombinationsprodukt Ivacaftor/Lumacaftor bzw. das Orkambi und auf der anderen Seite um das Monopräparat Kalydeco mit dem Wirkstoff Ivacaftor.

Das unterstreicht zugleich den Schwerpunkt für Vertex in der Forschung und Entwicklung sowie bei der Vermarktung unserer Produkte. Es betrifft Produkte gegen Mukoviszidose oder zystische Fibrose, was, wie gesagt, in diesen drei Dossiers den Schwerpunkt unterstreicht.

Beide Präparate sind hochinnovativ und behandeln die Ursache anstatt die Symptome der Erkrankung Mukoviszidose. Patienten empfinden einen großen Nutzen dieser Produkte. Wir reden hier über Transformative Precision Medicine. „Transformative“, weil es wirklich den Verlauf der Erkrankung verändert. „Precision“ meint: Mit diesen Medikamenten erreichen wir bestimmte Patientengruppen. Es ist mir ein großes Anliegen, an dieser Stelle zu erwähnen, dass diese beiden Produkte Kalydeco und Orkambi wirklich getrennt werden müssen. Es sind sehr unterschiedliche Produkte mit sehr unterschiedlichen Patientenzielgruppen. Ein Medikament spricht nur eine Patientenzielgruppe an. Man sollte nicht ein Präparat für eine andere Zielgruppe einsetzen. Das funktioniert einfach nicht. Wir haben das auch in unseren Dossiers beschrieben.

Wie gesagt: Wir werden erst die Kombinationstherapie während dieser Anhörung besprechen. Für uns steht im Vordergrund, über die Wichtigkeit von FEV1 zu sprechen und darüber, warum das für Patienten mit CF ein sehr patientenrelevanter Endpunkt ist. Die Verringerung der Exazerbationen halten wir für sehr wichtig, weil das natürlich einen großen Einfluss auf den Verlauf dieser Erkrankung und auf den damit verbundene Rückgang von Hospitalisierungen hat, was für Patienten wiederum einen Lebensqualitätsgewinn darstellt.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Vorsitzender, möchte ich gerne das Wort an Herrn Dr. Peceny geben, der Ihnen diese Punkte näherbringt und damit aufzeigen wird, dass Orkambi eine Lücke da schließt, wo bisher noch keine Therapie möglich war, nämlich bei der Behandlung der Ursache dieser Erkrankung für die gesamte Population der homozygoten F508del-Patienten, die jetzt ein Arzneimittel zur Verfügung haben, das in den Studien einen erheblichen Zusatznutzen für die über Zwölfjährigen belegen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Mukoviszidose ist eine seltene angeborene schwere Stoffwechselerkrankung. Es handelt sich um eine Systemerkrankung mit Beteiligung vieler Organe, und zwar solcher mit Oberflächen, in denen Drüsen sitzen. Das sind die Haut und solche mit Schleimhäuten. An den Schleimhäuten ist der Salz- und Wasserhaushalt gestört mit Bildung von zähem Schleim, der die Organe buchstäblich verlegt. Das führt zu Funktionsstörungen und in der weiteren Folge zu Struktur Schäden, so an Lunge, Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber und Gallenwegen, Fortpflanzungsorganen und Nebenhöhlen.

Die Ursache liegt in einem Eiweiß, das beim gesunden Menschen zahlreich in den Zelloberflächen zugegen ist und dort wie ein Kanal Chloridionen von innerhalb der Zelle nach außerhalb der Zelle schleust. Bei Mukoviszidose ist durch Fehler in der Bauanleitung bzw. Mutationen auf dem entsprechenden Gen dieser Eiweißkanal entweder gar nicht vorhanden oder defekt. In Deutschland kommen jedes Jahr ca. 200 Patienten mit Mukoviszidose zur Welt. Ich sage durchaus „Patienten“, weil sie ab der Geburt betroffen sind. Knapp die Hälfte davon trägt in doppelter Ausprägung – das heißt: homozygot von Vater und von Mutter geerbt – die sogenannte F508del-Mutation.

Bei dem hier gebildeten Eiweiß fehlt an der 508. Position eine Aminosäure. Das Eiweiß faltet sich verkehrt zusammen. Das erkennt die Zelle als nicht recht gefaltet und baut es gleich wieder auseinander. Auch die wenigen Eiweißkanäle, die noch die Zelloberflächen erreichen, funktionieren nicht so, wie sie es normalerweise tun.

Orkambi wurde nun gezielt entwickelt, um spezifisch an diesem Eiweißdefekt anzusetzen. Der erste Wirkstoff in Orkambi, das Lumacaftor, korrigiert die Fehlfaltung, sodass eine größere Anzahl Eiweißkanäle die Zelloberflächen erreicht. Der zweite Wirkstoff, Ivacaftor, führt dort dann zu einer Verbesserung der Funktion, indem er die Offenwahrscheinlichkeit der Kanäle erhöht. Orkambi ist damit das erste ursächlich wirkende Medikament. Es führt im Gegensatz zu symptomatischen Therapien dazu, dass die Patienten weniger ihrer Grunderkrankung, das heißt tatsächlich weniger Mukoviszidose haben.

Der Verlauf der Mukoviszidose ist durch einen unweigerlich fortschreitenden Verlust der Lungenfunktion gekennzeichnet. Das fängt schon ganz früh an. In Kernspinaufnahmen von Kleinkindern kann man oft schon die ersten strukturellen Schäden sehen. Die Lebenserwartung beträgt heutzutage knapp 40 Jahre – allerdings vor dem Hintergrund aufwändigster symptomatischer Therapie von bis zu mehreren Stunden täglich. 80 Prozent der Patienten versterben an der Lungenbeteiligung. Auch heute noch ist in Deutschland die Mukoviszidose bei Kindern und Jugendlichen der häufigste Grund für eine Lungentransplantation.

Vor diesem Hintergrund und auch weil die Lungenfunktion im Rahmen der Atmung die Patienten ganz direkt beeinflusst und von ihnen erlebt wird, sehen wir in der spirometrisch gemessenen Lungenfunktion einen für die Patienten hinsichtlich der Morbidität durchaus patientenrelevanten Parameter. Der Lungenverlust wird im Wesentlichen durch Exazerbationen befördert. Exazerbationen sind akute Verschlechterungen der Lungensituation, die mit Antibiotika behandelt werden müssen und bei schweren Exazerbationen mit intravenösen Antibiotika und Krankenhausaufenthalt. Solche Exazerbationen haben damit nicht nur unmittelbaren Einfluss auf den Patienten und sein Umfeld; sie gehen einher mit strukturellen Schäden und sind vergesellschaftet mit häufigeren Exazerbationen in der Zukunft mit einer Beschleunigung des Verlusts an Lungenfunktion und auch mit einem geringeren Überleben. Die Exazerbationen sind Kernbestandteil im Teufelskreis zwischen Inflammationen, Infektionen und Strukturschäden. Wenn es nun gelingt, die auszuhebeln, ist ganz viel gewonnen.

Was macht das Orkambi? Das Orkambi hat zunächst eine schnelle und vor allem auch anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion der Patienten bewirkt, zudem eine Verbesserung der Ernährungssituation der meist untergewichtigen Patienten gemessen am Body-Mass-Index, was Ausdruck der systemischen Wirkung von Orkambi ist. Jetzt kommt es: Die Exazerbationen und hier insbesondere auch die schweren Exazerbationen wurden durch Orkambi ganz drastisch verringert, Krankenhausaufenthalte wegen schwerer Exazerbationen um über 60 Prozent – und dies als zusätzliche Wirkung vor dem Hintergrund einer vollständigen symptomatischen Therapie der Patienten, also bei Patienten die ansonsten keine weiteren Therapieoptionen oder Alternativen offen hatten. Es handelt sich bezüglich der schweren Exazerbationen um das mit Abstand stärkste Ergebnis, das jemals ein Medikament bei Mukoviszidose in irgendeiner Studie erreicht hat.

Und es geht noch weiter: In weiteren 24 Wochen, in der Verlängerungsstudie, zeigte sich dieser Effekt nicht nur vollständig aufrechterhalten, sondern noch einmal etwas stärker ausgeprägt. Auch bei Patienten, die ursprünglich Placebo erhalten hatten in den randomisierten Studien und dann Orkambi erhielten, wurde die Reduktion der Exazerbationen identisch reproduziert. In der Kombination der Schwere der Komplikationen der Wirkstärke von Orkambi und der Robustheit der Datenlage sehen wir einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen begründet.

Vertex – dabei schließe ich mich persönlich ganz ausdrücklich mit ein – ist davon überzeugt, dass die Therapie mit Orkambi ganz profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs und auch der Gesamtsituation der Patienten ermöglicht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich will an der Stelle noch nachtragen, dass zu Orkambi auch Herr Dr. Schwarz von der Sektion Mukoviszidose von der Charité Berlin eine Stellungnahme abgegeben hatte ebenso wie Herr Privatdozent Dr. Riethmüller. Das sage ich, damit wir das der guten Ordnung halber im Protokoll vermerkt haben.

Ich würde jetzt, bevor wir in die Frage-Antwort-Runde allgemeiner Art einsteigen, anknüpfend an das, was Sie jetzt gerade vorgetragen haben, die Frage an die Kliniker richten: Wir haben gerade vom pharmazeutischen Unternehmer gehört, dass eine sehr, sehr hohe Relevanz aus den Ergebnissen der Studie für die CF-Mukoviszidose-Patienten insbesondere mit Blick auf Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen abgeleitet wird, die insbesondere auf den FEV1 als patientenrelevanten Endpunkt abgestützt wird. Daran schließt sich für mich die erste Frage an die Kliniker, insbesondere an Herrn Riethmüller, aber auch an die anderen Experten an: Für wie relevant halten Sie die Ergebnisse und wie bewerten Sie den FEV1 als patientenrelevanten Endpunkt, der als eigentlich unstrittiger Messparameter dargestellt wurde? Darüber kann man ja möglicherweise streiten, aber das sollten wir hier auch besprechen. – Herr Riethmüller, bitte fangen Sie an.

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Ich darf mich zuerst vorstellen. Ich komme aus Tübingen, vom dortigen Universitätsklinikum. Ich bin Pädiater und mache seit 20 Jahren klinische Forschungen. Ich habe auch meine eigene pädiatrische Studieneinheit, sodass ich gleich auf FEV1 eingehend sagen kann, dass wir bis dato keinen besseren primären und vor allem klinischen Endpunkt haben. Die FEV1 hat den großen Vorteil, dass sie sowohl die Restriktionen als auch die Obstruktionen in der Lunge quasi abbildet. Alles, was Sie darum herum machen, alles, was Sie zusätzlich machen, ist gut. Aber der einzige Parameter, der uns verlässlich den Zustand des Patienten demonstriert, ist die FEV1 in dem Sinn. Alle neuen Biomarker, die wir zwischenzeitlich heftigst untersuchen, wie Lung-Clearance-Index usw. sind nur für einen Teil der Patienten relevant.

Wir haben die Möglichkeit, mit diesem Lungenfunktionsparameter ungefähr 95 Prozent der Patienten zu messen. Ab dem vierten oder fünften Lebensjahr können die Patienten reproduktiv ihre Lungenfunktion messbar darstellen.

Jeder Punkt, den der Patient im Laufe seines Lebens verliert, hat für ihn sozusagen natürlich sofort klinische Implementationen, oder anders gesagt: Wenn er nach einer 14-tägigen intravenösen antibiotischen Therapie 5 Prozentpunkte gewinnt, weil inflammationsrelevant therapiert wurde oder entsprechend gegen Bakterien therapiert wurde, fühlt er sich freier. Er kann die Treppe einfach leichter hochgehen. Da ist in der Tat jeder Punkt an der FEV1 gemessen, weil er für uns so ein wichtiger Parameter ist, absolut relevant.

Zudem haben wir natürlich in den letzten 20 bis 30 Jahren faktisch bei jeder Neuzulassung im pulmonalen medikamentösen Sinne bei Mukoviszidose als primären Parameter FEV1 gehabt. Wir haben einfach keinen besseren. Aber er hat doch mindestens die Power, um quasi den Zustand der Patienten durchaus direkt abzubilden. – Und ihre zweite Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie bezog sich allgemein auf die Einschätzung, die der pU abgegeben hat: Für wie relevant erachten Sie die Ergebnisse der Studie für die CF-Mukoviszidose-Patienten, insbesondere mit Blick auf Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen? Denn

der pU hat gesagt – es wäre überraschend, wenn er es nicht gesagt hätte –, das alles sei ganz hervorragend. Da ist die Frage: Wie wird das aus klinischer Sicht gesehen?

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Darf ich ein bisschen Licht und Schatten demonstrieren? Natürlich wirkt faktisch jedes Medikament nicht bei 100 Prozent aller Patienten. Wenn wir die Wirkkaskade bei den Patienten in den großen Studien anschauen, stellen wir fest: Wir haben bei zwei Dritteln einen Benefit oder bei etwas mehr als zwei Dritteln – und tatsächlich auch eine Verschlechterung. Bei dieser Orkambi-Therapie müssen auch weitere Polymorphismen im Hintergrund ablaufen, die den Patienten nicht unbedingt profitieren lassen. Als Kliniker sage ich: Trial and Error. Das soll heißen: Die Patienten, die auf Orkambi sehr gut ansprechen, werden auch sofort darauf ansprechen, und zwar in der Tat mit 5 bis 15 Prozent akut und sofortiger FEV1-Verbesserung.

Wenn Sie bedenken, dass die Patienten eine mittlere Lebenserwartung von 43 Jahren haben und überwiegend die Lunge quasi das terminierende Geschehen darstellt, bedeuten 15 bzw. 10 bis 15 Prozent FEV1-Punktgewinn innerhalb von Wochen einfach mindestens zehn Jahre mehr Lebenserwartung auf einen Schlag. Insofern bin ich als Kliniker natürlich Gott froh, dass ich eine kausale Therapie mindestens für die Hälfte meiner Patienten habe. Das soll heißen: Ich werde das keinem Patienten verwehren, natürlich nicht – warum auch? Ich werde prüfen, ob der Patient darauf anspricht oder nicht. Das bedeutet sehr viel Arbeit – gar keine Frage –, weil man kurzfristig kontrollieren muss, aber es ist für Patienten, wie gesagt, als erste kausale Therapie und nichtsymptomatische Therapie von hoher Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Peceny.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Ich möchte das noch ergänzen. Aus unserer Sicht ist das alleinige Bemessen eines Ansprechens auf die Therapie anhand der FEV, also aufgrund der Lungenfunktion, noch nicht das vollständige Bild dessen, was die Therapie leisten kann. Es gibt eine Analyse der Studiendaten, die auch in unserer Stellungnahme erwähnt ist und die belegt, dass auch bei den Patienten, die bezüglich des Parameters FEV nicht unmittelbar angesprochen haben oder sich überhaupt negativ entwickelt hatten, die einen niedrigeren Wert unter Therapie hatten als vorher, mit den Exazerbationen die Reduktion der i.-v.-Antibiosen, der Krankenhausaufenthalte und auch der anderen Exazerbationen genauso funktioniert hat wie bei den Patienten, die in der Lungenfunktion angesprochen haben. Das sind also entkoppelte Effekte. Wenn einer in der Lungenfunktion kein Ansprechen zeigt, heißt es nicht, dass die Therapie keinen Effekt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Riethmüller, bitte. Und dann Herr Dr. Vöcking.

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Ich möchte das noch ergänzen. Er hat natürlich recht: Wir prüfen nicht nur die Lungenfunktion, sondern wir schauen auf die Gewichtszunahme des Patienten und wir schauen natürlich auf die Exazerbationsrate. Das heißt: Wir kombinieren sozusagen die klinischen Effekte, die in den Studien oder bis dato gesehen wurden, auch natürlich im klinischen Alltag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking: Herr Riethmüller, ich habe eine Frage, die der Klarstellung dient. Sie haben diese 50 Prozent ihrer Patienten genannt. Sind das 50 Prozent von 100 Prozent, die darauf positiv ansprechen, oder machen Sie eine Vorselektion. Wie ist diese Zahl 50 zu sehen?

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Entschuldigung, wir haben natürlich zwischenzeitlich ungefähr 2.000 Mutationen, die die Erkrankung CF terminieren, sprich: klarmachen. Ungefähr 75 Prozent der Patienten tragen in der Tat die Mutation Delta-F508 in sich, und ungefähr 50 Prozent von den Patienten sind tatsächlich Delta-F508 homozygot. Diese Patienten kann ich mit Orkambi therapieren.

Herr Dr. Vöcking: Nachfrage: Wenn Sie die therapieren, heißt es im Grunde: Dann greift sie auch? Oder haben Sie dann noch Unterschiede, etwa dass man sagt: Ein Teil spricht darauf an? Oder wie muss ich das verstehen?

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Ich denke: ja. Wir sind ganz am Anfang der Therapie. Ich habe ungefähr 15 Patienten unter Orkambi von insgesamt potenziell 40 Patienten.

Herr Dr. Vöcking: Sie sagten, das wirkt kurzfristig. Also müssten Sie relativ zügig Erkenntnisse haben.

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Korrekt. Im Moment haben wir gerade den Winter hinter uns, und man hat eine massive Alteration durch virale Infektionen. Das heißt: Ich darf nicht nach zwei Wochen schauen, ob meine FEV1 steigt oder nicht und diese virale Infektion als Exazerbation deuten. Das soll heißen: Ich möchte dem Patienten etwas Zeit geben, um mir zu beweisen, dass er tatsächlich von dem Medikament profitiert. Es werden nicht alle profitieren; da gebe ich Ihnen recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Ergänzung von Herrn Peceny.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Auch das nur ergänzend: Es kommt auch für den Gesamtkontext, ob diese Therapie erfolgreich ist, nicht nur darauf an, inwieweit der Patient unmittelbar eine Verbesserung der Lungenfunktion zeigt, sondern, weil es auch eine langfristige Therapie und eine lebenslange Erkrankung sind, ob über die Zeitdauer der nächsten Jahre der ansonsten eintretende Abfall der Lungenfunktion verhindert werden kann. Das heißt eigentlich auch: Eine Therapie, die nur den Abfall stabilisiert, ist auch schon erfolgreich, wenn sie noch nicht einmal am Anfang eine Verbesserung zeigen würde.

Langfristig geht es nicht mehr darum, ob es am Anfang 3 Prozent oder 5 Prozent Verbesserung waren, sondern inwieweit der Gesamtverlauf stabilisiert wird. Nach den Daten, die uns bisher vorliegen, ist das bei Orkambi der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Ich habe eine kurze Nachfrage zum Zusammenhang: Endpunkt FEV1 und andere klinische patientenspürbare, patientenrelevante Endpunkte. Ich fand das für mich nicht ganz eindeutig. Sie haben gesagt: FEV1 ist nicht alles; wir sehen auch andere Effekte. Es lässt sich da nicht immer abbilden. – Sie haben auch gesagt: Nach einer antibiotischen Therapie ist zum Beispiel der Unterschied beim Treppensteigen sehr spürbar. Die Frage ist, warum nicht solche Endpunkte dann miterfasst wurden, wenn anscheinend doch keine Eins-zu-Eins-Korrelation zwischen den Endpunkten und FEV1 besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Peceny.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Gerade für die Effekte, die wir bei Orkambi tatsächlich recht häufig sehen wie: „Ich kann besser Treppen steigen“ oder: „Ich wache nachts nicht mehr schwitzend auf“ oder: „Ich kann besser schmecken und riechen“, gibt es keine standardisierten Parameter, die sich in eine Zulassungsstudie einbauen lassen. Wir sehen diese Effekte reihenweise, aber sie sind nicht in den Studiendaten enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht Ihnen das, Herr Kulig?

Herr Dr. Kulig: Ja, erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen? – Herr Eyding und Herr Mayer.

Herr Eyding: Zum FEV – das war die Frage, die Herr Kulig gestellt hat; sie lag mir auch auf der Zunge –: Wenn das die körperliche Belastbarkeit sein soll, warum wird sie nicht gemessen? Natürlich gibt es Tests und auch standardisierte Tests, um sie zu messen: Sechs-Minuten-Gehstreckentests oder andere Belastungstests, die man natürlich auch in einer Studie beurteilen kann. Sie haben Gott sei Dank nicht nur den FEV erfasst, sondern auch patientenberichtete Endpunkte. Insofern haben wir von der Patientenseite aus durchaus etwas.

Aber dass man das nicht messen kann und dass es dafür keine Tests gibt, stimmt nicht. Das kann man doch machen. Dann tatsächlich die Frage: Wenn das so relevant ist, wäre für mich sozusagen, wenn ich mich in den Patienten hineinversetze, dasjenige, was mich dann interessieren würde, ob ich dann wirklich eine geringere Symptomatik habe, weniger Schmerzen oder eine bessere körperliche Belastbarkeit und besser Treppen steigen kann oder was auch immer; das würde ich gerne in einer klinischen Studie abgebildet sehen. Insofern ist die Frage aus meiner Sicht so nicht ganz beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Peceny.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Frage. – Es stimmt tatsächlich, dass es manche solche Parameter gibt. Nur werden die, weil es sich um Zulassungsstudien handelt, bei denen es zunächst einmal um zulassungsrelevante Parameter geht, nicht alle mit eingebaut. Aber ich freue mich, sagen zu können, dass die Firma Vertex tatsächlich, um das weiter abzubilden, eine Studie momentan schon im Anlaufen hat, die sich Physical Exercise bzw. physische Leistungsfähigkeit speziell als Thema vornimmt, um diese Effekte weiter zu illustrieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine ähnliche Frage, die in eine ähnliche Richtung zielt. Wie kann man sich erklären – das richte ich vor allem an die Kliniker –, dass sich diese doch deutlichen Effekte in den Exazerbationen und Hospitalisierungen nicht in der Lebensqualität in beiden Fragebögen, sowohl elternberichtet als auch patientenberichtet, abbilden. Da gibt es auch Fragen wie: Wohlbefinden, Atemsystem oder sogar Essstörungen, bei den Eltern entsprechend subjektive Gesundheitseinschätzung, respiratorische Symptome. Die sind nicht signifikant unterschiedlich bei doch eben unterschiedlichen Hospitalisierungs- und Exazerbationsraten. Wie kann man sich das erklären als Kliniker oder wie kann man sich das überhaupt erklären? Sind die Fragebögen ungeeignet, oder wie ist das zu erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Peceny, bitte.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Zunächst mal zur Lebensqualität: Es stimmt. Zum Zeitpunkt Woche 24 zeigten die Lebensqualitätsfragebögen bzw. der CFQR kein signifikantes Ergebnis. Jedoch ist es so, dass zu jedem anderen Zeitpunkt in der randomisierten Phase gilt: Wäre da der Zeitpunkt gewählt gewesen, hätte ein signifikantes Ergebnis vorgelegen. Das lag daran, dass sich im Placeboarm just zu Woche 24 ein Anstieg abgezeichnet hat. Es ist zu schwer nachzuvollziehen, woher der ausgerechnet kam. Aber zu Woche 4, 8 und 16 hätten wir ein signifikantes Ergebnis gehabt.

Zudem war der Within-Group-Change, also der Unterschied Baseline unter Orkambi, durchweg über der normalerweise als vier Punkte angesetzten klinischen Relevanzschwelle. Auch in der Folgestudie der Verlängerungsphase über weitere 24 Wochen bewegte sich die Veränderung gegenüber Baseline durchweg deutlich über diesen vier Punkten Verbesserung.

Zum zweiten Teil der Frage, warum sich das nicht so deutlich abgebildet hat: Es ist tatsächlich so, dass die Fragebögen Teilaspekte wie Rollenfunktionen, körperliches Wohlbefinden, Vitalität usw. abfragen, aber eigentlich nie gezielt diese klinischen Wirkungen FEV₁, sondern eher den Mix abbilden, die eben kein direktes Abbild der klinischen Parameter geben. Wir sehen das auch in anderen Studien. Die Lebensqualitätsfragebögen korrelieren eigentlich nie direkt mit den sonstigen, mit den harten klinischen Parametern, mit den objektiv gemessenen. Aber nichtsdestotrotz sehen wir die Effekte die ich vorhin beschrieben habe, die der Patient beschreibt, etwa so etwas wie Nachtschweiß. Oder sie sagen: Ich habe mit Kunden in der Bank zu tun und muss immer husten. Jetzt muss ich weniger husten. – Das wird nicht so direkt abgebildet; dies sind aber, wie wir meinen, durchaus für den Patienten interessante Effekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, ich gebe Ihnen sofort das Wort. – Das wäre für mich nachvollziehbar. In der Bank muss ich auch manchmal husten, wenn nichts mehr auf dem Konto ist und ich Geld holen will. Insofern muss das nicht unbedingt krankheitsbedingt sein. Aber wenn das stimmt, was Herr Dr. Riethmüller eben sagte – daran zweifle ich nicht –, dass man sehr schnell signifikante Effekte merkt, dass etwa der Patient dann eben imstande ist, eine Treppe zu steigen, ist es für mich nicht nachvollziehbar, dass sich das eben dann auch in diesen Lebensqualitätsfragebögen, egal welche spezielle Symptomatik abgefragt wird, nicht abbildet.

Wenn das irgendwelche Bagatelleffekte wären, würde ich sagen: Man kann sich so lange im Kleinklein ergehen, dass man am Ende das große Ganze aus den Augen verliert. Aber wenn es dann wirklich so signifikant ist, müsste es sich doch irgendwo abbilden. Das habe ich noch nicht so richtig verstanden. Aber, Herr Mayer, Sie hatten da auch eine Nachfrage.

Herr Dr. Mayer: Das war eigentlich die gleiche Frage. Wenn das FEV₁ so schnell besser wird und wenn auch, wie gesagt, die Exazerbationsrate so niedrig ist – – Auch der Hund in der Bank – – Der wird auch über Frage: respiratorische Symptome oder pulmonale Einschränkungen – – Das wird auch ein Kind ab zwölf Jahren oder ein Fremdbeurteiler einschätzen können, dass Husten beim Hund abzielt auf: Habe ich Atmungssymptome? Da muss ich nicht die Frage stellen: Hatten Sie Symptome, als ein Hund neben Ihnen war? So ganz sicher bin jetzt immer noch nicht, ob Sie verstanden haben, warum es sich nicht abbilden lässt. Es sind ja einzelne Domänen. Es ist nicht so, dass praktisch vermischt wird: Rollenfunktion und Lungenfunktion. Vielmehr haben die Lungenfunktion oder die respiratorischen Symptome eine eigene Domäne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Peceny, bitte.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Wir haben zum Beispiel in den ebenfalls die Lebensqualität abbildenden Fragebögen TSQM, die zwar in der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung

finden, aber durchaus einen von den Patienten beschriebenen Effekt auf die Zufriedenheit mit der Wirkung zeigten, und auch im EQ-5D-Fragebogen bezüglich der visuellen Analogskala für den Gesamteffekt gab es ein signifikantes Ergebnis. Ansonsten, wie eingangs gesagt, hätten wir zu jedem anderen Auswertungszeitpunkt in dieser Stunde ein signifikantes Ergebnis gehabt.

Noch ergänzend zu dem Beispiel von der Bank: Ich meinte, für den Bankangestellten, der Mukoviszidosepatient ist, ist es durchaus interessant, ob er den ganzen Tag husten muss, wenn er mit Kunden zu tun hat oder nicht. Ich meinte nicht den Bankbesucher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war mir klar. Ich wollte nur irgendwie versuchen, das ein bisschen in den Kontext zu setzen. – Herr Riethmüller, Sie wollten noch ergänzen? Sie haben eben „gekribbelt“? Das habe ich doch richtig gedeutet?

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Absolut, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht, dass ich Sie fehldeute.

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Nein, um Gottes Willen. – Sie müssen bedenken: Dieser sogenannte CFQR-Fragebogen ist der einzige evaluierte Fragebogen, den wir im Mukoviszidosebereich haben. Er hat in der Tat extrem viele Untergruppen, die nicht unbedingt auf die pulmonale Verbesserung abzielen. Das heißt: Sie müssen schon ordentliche Punktdifferenzen haben, damit das Ganze signifikant wird. Punkt 1.

Punkt 2: Ein guter Patient mit einer FEV1 von 80 oder 90 muss nicht unbedingt eine Lungenfunktionsverbesserung von 5 Prozent überpositiv bewerten. Also das heißt: Erstens haben wir eine Einschränkung von Patienten, die zwölf Jahre und älter sind und die den Fragebogen ausfüllen können. Zweitens denke ich, dass das sehr gute Kollektiv nicht unbedingt die Lungenfunktionsverbesserung spürt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatte ich ganz zu Beginn bei Ihren Einlassungen ein bisschen anders verstanden. Ich muss ehrlich sagen: Da war bei mir angekommen, dass es sich um einen a) sofortigen Effekt und um einen b) signifikanten Effekt handelt. Sie unterscheiden jetzt: Bei einigen, die in einem relativ desolaten Zustand zu Beginn der Behandlung sind, ist es dann wirklich ein signifikanter Effekt, aber bei einer Reihe von Patienten ist es dann eher eben so – –

(Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen) nickt)

– Okay. – Fragen? – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Reihe von Fragen. Ich fange an beim FEV. Sie haben auch Responderanalysen vorgelegt. Können Sie etwas dazu sagen, was die Rationale war, die Schwellen festzulegen, ob das 2,5 Prozent oder 5 Prozent oder 7,5 Prozent oder 10 Prozent Verbesserung waren? Gibt es da irgendwelche MIDs? ### Und wenn ja: Woran sind die festgemacht worden?

Dann haben Sie noch Subgruppenanalysen zur FEV-Baseline vorgelegt. Da gab es irgendwie eine Diskrepanz zwischen dem, was eingereicht worden und dem, was ursprünglich vorgesehen war. Ich habe Ihre Stellungnahme nicht ganz verstanden. Die Frage, die die FBMed in ihrer Nutzenbewertung aufgeworfen hat, war eigentlich die Frage nach der Änderung des Schwellenwertes. Sie haben ein bisschen darauf geantwortet, dass Sie den Zeitpunkt bei Baseline gewählt haben und nicht bei Screening. Aber Sie haben nichts zu der Zahl gesagt, warum Sie von den 70 Prozent, die ursprünglich bei der Subgruppenanalyse vorgesehen waren, auf die 40 Prozent umgeschwenkt sind. Denn

diese 40 Prozent generieren tatsächlich sehr, sehr kleine Subgruppen in der Kleiner-40-Prozent-Subgruppe, sodass man mit den Daten da eigentlich nicht mehr so richtig viel anfangen kann.

Dann habe ich noch eine Frage zu der Subgruppenanalyse der mit einer hypertonen Natriumchloridlösung vorbehandelten Patienten. Das war auch ein Stratifizierungsmerkmal. Meine erste Frage lautet, weshalb das eigentlich überhaupt ein Stratifizierungsmerkmal war.

Zweitens. Wie erklären Sie sich für einige Endpunkte die Effektmodifikation, die durch das Merkmal zustande gekommen ist? Denn vor allem erzielten Patienten mit Vorbehandlung einen positiven Effekt in der Kombinationsbehandlung und die ohne Vorbehandlung eben nicht. Mir scheint das ein bisschen kontraintuitiv zu sein, weil die Behandlung mit Natriumchlorid eigentlich eher für die placebobehandelten Patienten eine Linderung der Symptomatik bringt, gerade auch bei den Lungenendpunkten. Insofern würde ich gerade da bei den nichtbehandelten Patienten sozusagen einen Effekt erwarten und gar nicht bei den behandelten Patienten.

Daran schließt sich zusätzlich noch die Frage an, wie eigentlich das Verhältnis von vorbehandelten und begleitbehandelten Patienten ist. Sie haben, glaube ich, ungefähr zwei Drittel der Patienten, die vorbehandelt waren, mit der hypertonen Natriumchloridlösung, die in die Studie eingeschlossen worden sind. Sie haben gleichzeitig auch ungefähr zwei Drittel der Patienten, die während der Studie damit behandelt worden sind. Wie verteilt sich das auf die beiden Untergruppen? Sind die Vorbehandelten weiterbehandelt worden, und hat sich nichts geändert? Und sind die Nichtvorbehandelten sozusagen nicht vorbehandelt geblieben? Oder ist es gerade so, dass es Switcher gab, dass die Leute, die vorbehandelt waren, dann ihre Begleitbehandlung aufgegeben haben, weil sie jetzt ein neues Medikament bekommen und ganz optimistisch sind, dass sie sich diese Inhalationsprozedur sparen können?

Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, wie sich das auf die beiden Subgruppen – – Wie also die Begleitbehandelten sich auf die beiden Subgruppen der Vorbehandlungstrennung sozusagen beziehen. Das wären noch meine Fragen zu diesem Komplex der hypertonen Natriumchloridvor- und -begleitbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Ich fange an mit den ersten beiden Fragen von Herrn Eyding. Dann wird Herr Peceny die letzten beiden von dann insgesamt doch eher vier als drei Fragen beantworten.

Zu den Responderanalysen bezüglich FEV1 sind in den Studienprotokollen beider Studien bestimmte Schwellenwerte vorausgeplant gewesen. Das waren bei der absoluten Änderung 3,5 Prozent, 5 Prozent und 10 Prozent. Diese waren also nicht nur in diesen beiden Studien vorausgeplante Schwellenwerte für die Response, sondern auch in der gesamten Entwicklung, also auch bei dem Monopräparat Ivacaftor. Die Relevanz dieser Schwellen ergibt sich aus Analogiebetrachtungen zu Relevanzschwellen aus der COPD, die man kannte und weshalb man gesagt hat: An diesen Stellen können wir die Response ganz gut erkennen und messen. – Sicherlich gibt es für die zystische Fibrose keine unabhängig belegten und in diesem Sinne validierten Schwellenwerte, aber auch aus dem, was Herr Riethmüller gesagt hat, denke ich, ergibt sich, dass sozusagen 10 Prozent definitiv ein erfahrbarer Schwellenwert ist, 5 Prozent sicherlich auch noch. Bei 3,5 Prozent werden sich die Geister noch mehr scheiden. Aber eigentlich bildet vor allen Dingen die Kaskade dieser drei Schwellenwerte nach Ansicht der Firma auch wirklich die Möglichkeit ab, da zu differenzieren und zu sagen: Wo trennen sich die Gruppen? – Sie werden gesehen haben, dass bis zu 10 Prozent aufrechterhalten bleiben.

Bevor ich zur zweiten Frage übergehe – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu sofort eine Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Sie haben gesagt, wodurch das spürbar war. Woran hat man die Spürbarkeit gemessen in der COPD? Ich weiß das nicht; vielleicht können Sie das kurz sagen. Das leuchtet mir ein, aber woran hat man die Spürbarkeit bemessen? Ist das ein Lebensqualitätsfragebogen? Ist das ein globaler Patientenbericht? Ist das körperliche Leistungsfähigkeit? Was waren da die Kriterien?

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Ich kann aus dem Kopf nicht beantworten, ob das ankerbasierte Relevanzschwellenmessungen waren. Wir haben eine Literaturstelle zitiert, aber das kann ich im Moment aus dem Kopf nicht beantworten, wie die für die COPD bestimmt wurden. Das könnten wir gegebenenfalls noch nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Machen wir dann weiter.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Dann fahre ich fort mit den Subgruppenanalysen bezüglich Baseline bzw. Screening FEV1. Unseres Erachtens hat ein bisschen ein Missverständnis in der Bewertung vorgelegen. Beide Subgruppenanalysen waren vorgeplant: die eine etwas früher, sodass sie schon im Studienprotokoll stand, die andere später vor Beginn des Schließens der Datenbank und der wirklichen Studienanalyse. Im Grunde genommen ergab sich die Relevanz beider Schwellenwerte aus dem Gesamtkontext der klinischen Entwicklungen. Der 40-Prozent-Schwellenwert bei Baseline war auch bereits in den Studienprotokollen aus Safety-Gründen vorgeplant. Er wurde dann erweitert für alle Endpunkte der Studie, weil Patienten unter 40 Prozent FEV1 bei Baseline besonders empfindliche, besonders sensitive Patienten sind, wobei man eben auch vor allen Dingen speziell zu den Nebenwirkungen schauen wollte: Unterscheidet sich da etwas?

Der 70-Prozent-Wert bei Screening ist sicher auch wieder aus COPD kommend ein Cutoff, um zu sagen: Unterscheidungswert zwischen mittelschwer und schwer. – Nun ergab sich die Besonderheit, dass der Wert zu Screening vier Wochen vor dem Baseline-Wert ermittelt wurde. Bezüglich von Lungenfunktionsmessungen war der Screeningwert nicht so standardisiert wie der Baseline-Wert. Das heißt: Da gab es ein Gemisch von Patienten, die vor Inhalation ihres Bronchialdilators die Messung hatten, und anderen, bei denen das nachher der Fall war. Deshalb schien uns unseres Erachtens dieser Wert weniger belastbar – abgesehen von dem zeitlichen Abstand zur Randomisierung –, weshalb wir uns entschlossen haben, auch im Dossier primär diese Stratifizierung bei Baseline mit dem sehr schweren Cutoff zu wählen.

Nichtsdestotrotz sind die Darstellungen bezüglich des Screeningwertes bei 70 Prozent auch in den Studienprotokollen enthalten und ergeben unseres Erachtens auch kein anderes Indiz. Das ist erst einmal die Erklärung, wie wir dazu kamen und wie es genau mit diesen Zeitpunkten zusammenhängt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Danke für die Erläuterungen. Sie haben das wahrscheinlich gemacht, um die Abhängigkeit des Effekts von der Krankheitsschwere festzustellen. Das ist wahrscheinlich der Marker, den man dazu heranziehen würde. Wenn ich das richtig im Kopf habe, haben wir jetzt keine Daten zu 70 Prozent – weder zu Screening noch zur Baseline, richtig? Sie haben nur 40-Prozent-Daten eingebracht, oder habe ich das falsch im Kopf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Nein, das ist nicht richtig. Es gibt diese 70 Prozent bei screeningstratifizierten Werte auch in Studienberichten.

Herr Dr. Eyding: Also auch im Dossier?

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Im Dossier nur als Anlage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Peceny.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Dazu darf ich ergänzen. Wir haben diese Daten mit unserer Stellungnahme schon eingereicht. Sie wurden auch beim letzten amerikanischen Kongress veröffentlicht.

In der Subgruppe mit über 70 Prozent bei Screening lagen die Effektschätzer für Body-Mass-Index, CFQR und Exazerbationen sogar noch stärker in Richtung Orkambi als bei den Patienten mit unter 70 Prozent, sodass wir hier auch ein sehr deutliches Ergebnis haben.

Ich fahre gleich fort mit der Beantwortung der restlichen Fragen, Herr Eyding. Zur hypertonen Kochsalzlösung und dazu, warum hier stratifiziert wurde: Das liegt daran, dass zum Zeitpunkt der Planung der Orkambi-Studien bis dato noch keine Studien mit CFQR-Modulationen mit Kochsalz durchgeführt waren. Vor dem Hintergrund, dass früher die FDA gesagt hat: „Macht das ohne Kochsalz, weil Kochsalz in Amerika keine Zulassung hatte“, waren die ersten Ivacaftor-Studien noch ohne Kochsalz. Man wusste zu dem Zeitpunkt nicht, ob es einen Effektunterschied ausmacht, und hat deswegen stratifiziert.

Zur Effektmodifikation: Es finden sich in den Subgruppenanalysen bei einigen Parametern Hinweise auf Effektmodifikationen. Bei über 500 Subgruppenanalysen, die wir extra für dieses Dossier durchgeführt haben, ist es nicht verwunderlich, dass ab und an etwas herauskommt. Es ist auch bei diesen Hinweisen geblieben. Es ergab sich beim Kochsalz nirgendwo ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es ergab sich, um das in den Kontext zu setzen, zum Beispiel auch ein Hinweis darauf, dass eine Inhalation mit Kochsalz den Effekt auf den Body-Mass-Index verändern würde, also ein für uns eigentlich klinisch nicht nachvollziehbares Ergebnis, so auch bei den Exazerbationen.

Auch wenn sich da Hinweise zu Effektmodifikationen abbilden, heißt es auch nicht immer, dass in der einen Subgruppe kein Effekt war, sondern es gibt auch Hinweise auf Effektmodifikationen. Wenn Sie in einer Subgruppe einen sehr signifikanten und in der anderen Subgruppe immer noch einen signifikanten Effekt haben, kann es auch diese Hinweise geben. Auch war die Effektmodifikation bei den Exazerbationen nicht einheitlich durch Kochsalz. Wir haben verschiedene Betrachtungen angestellt: Anzahl der Exazerbationen, Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation. Dieser Hinweis war mit dem Kochsalz nur in einem kleinen Teil davon vorhanden, sodass wir nicht davon ausgehen, dass hier irgendein tatsächlicher Modifikator vorliegen würde durch das Kochsalz.

Zu der Frage, ob die mit Kochsalz Vorbehandelten gewischt wurden in der Studie und ob das die Patienten mal so und mal anders gemacht hätten: Die Studienärzte waren dazu angehalten, die bei Screening eingestellte Basistherapie möglichst fortzuführen. Es gibt in den Studienberichten Tabellen, die anzeigen, wie viele Patienten umgestellt wurden von Kochsalzinhalation auf keine Kochsalzinhalation oder von keine Kochsalzinhalation auf während der Studie hinzugenommene Kochsalzinhalation. Das sind meines Wissens Zahlen im niedrigen einstelligen Prozentbereich, sodass wir davon ausgehen, dass bezüglich des Kochsalzes die Patienten sehr stabil eingestellt waren und auch zu einem sehr hohen Anteil – im Vergleich hatten knapp 60 Prozent meines Wissens Kochsalzinhalatio-

nen, was teilweise sogar noch höher liegt als im richtigen Leben. Insgesamt waren die Patienten der Studienpopulation recht intensiv mit Basistherapie behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Vielen Dank für den Bericht. Das klärt schon einmal auf, wie die Sachlage ist. Trotzdem oder gerade deswegen finde ich: Das ruft doch noch einmal nach einer Erklärung. Denn es ist schon der Fall, dass Sie bei den Interaktionen – – Sie haben recht: Es gibt keine Belege, das sind nur Hinweise. Klar: Man findet da auch etwas Zufälliges. Mich hat erstaunt, dass das ganz konsistent war. Also: Alle vorbehandelten, die offensichtlich auch die begleitbehandelten Patienten waren, wenn es nur ganz wenige Switcher gab, zeigen einen stärkeren Effekt oder zeigen überhaupt einen Effekt. Bei den meisten Subgruppenanalysen, wo es einen Hinweis auf Interaktion gab, hatten die nicht vorbehandelten Patienten keinen signifikanten Effekt mehr.

Das ist für mich erst einmal kontraintuitiv. Aber vielleicht haben Sie eine Erklärung dafür. Eine könnte sein, dass das der Schweregrad der Erkrankung ist, dass die schwerer Erkrankten eben mit Kochsalz behandelt werden, aber trotzdem noch profitieren. Aber das ist für mich rein spekulativ. Vielleicht haben Sie dazu einen Hinweis. Ich finde eigentlich erst einmal, wie gesagt, nicht nachvollziehbar, dass gerade die Begleitbehandelten, die durchaus gerade bei den Lungenparametern eine symptomatische Erleichterung erfahren sollten, besonders einen Effekt verspüren, und die anderen eben nicht. Ich hätte es mir eher andersherum vorgestellt. Das würde für mich mehr Sinn ergeben. Aber vielleicht gibt es dazu eine einfache Erklärung von Ihrer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Nur eine kurze methodische Anmerkung: Es wird Ihnen sicherlich auch aufgefallen sein oder auffallen, wenn Sie noch einmal darauf schauen, dass die Subgruppe, wie Herr Peceny gerade schon gesagt hat, der Patienten, die keine begleitende Kochsalzinhalation hatten, die kleinere war, und dass die Signifikanz in fast allen Fällen, die man sehen kann, wirklich aufgrund der Fallzahl verloren geht und nicht aufgrund der Tatsache, dass sich der Effekt nennenswert unterscheidet. Insofern haben wir es hier mit einem Vorgehen der Posthoc-Analyse zu tun, bei der man genauer auf die Effektgröße schauen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nur noch eine Anmerkung oder eine Frage.

Herr Dr. Eyding: Das wäre die Erklärung – das wäre einfach ein Power-Ding –, dass es gar keine nominellen Effektunterschiede gibt. Ich habe es jetzt nicht genau im Kopf. Das war die Erklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben eben von den nachgereichten Daten gesprochen. Da will ich der guten Ordnung halber anmerken, dass Sie im Stellungnahmeverfahren ein Chart bzw. ein Poster eingereicht haben. Deshalb hat es Herr Eyding wahrscheinlich auch übersehen bei der Durchsicht, denn er sieht normalerweise alles und findet alles. Da stellt sich für mich die Frage, ob es über dieses Poster hinaus bei Ihnen vielleicht irgendetwas gibt, was das ein Stück weit nachvollziehbarer oder plausibler machen kann. Denn ich unterstelle, dass Sie seriös sind bei Kongressen und selbstverständlich immer nichts als die reine Wahrheit an die Wand projizieren. Aber man kennt das aus der einen oder anderen Sichtweise, dass nicht immer alles draufsteht. Wie gesagt: Sie haben ein Poster eingereicht. Wenn Sie noch irgendetwas anderes geschickt haben, was bei uns nicht angekommen ist – okay, dann müssten Sie uns das sagen.

(Herr Dr. Peceny (Vertex) schüttelt den Kopf)

Und ob aus diesem einen Blatt Dinge abgeleitet werden können, die für die Nutzenbewertung verwendbar sind, ist eine Fragestellung, über die wir uns noch einmal unterhalten müssten.

Lange Rede, kurzer Sinn: Gibt es noch etwas, mit dem Sie dieses Chart noch ein bisschen unterfüttern könnten, damit wir sagen können: Das wird wohl so richtig sein? Denn diese Annahme würde jede Anhörung entbehrlich machen. Dann bräuchten wir immer nur Ihre Dossiers abzuschreiben und hätten unsere Nutzenbewertung schon fertig. Aber die Ergebnisse zeigen, dass es gelegentlich doch noch einmal lohnt, das kritisch zu reflektieren, ohne damit in irgendeiner Form auf Sie Bezug zu nehmen. Gibt es mehr als das eine Blättchen oder nicht? – Herr Peceny, bitte.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Bezüglich des Primärparameters finden sich die Daten dieser Subgruppenanalysen, weil sie auch präspezifiziert waren, in den Studienberichten, die wir mitgeliefert hatten. Bezüglich der weiteren Parameter gibt es derzeit publiziert meines Wissens tatsächlich dieses Poster, wobei das groß auf dem amerikanischen Kongress vorgestellt wurde. Da die Lungendaten übereinstimmen mit den Studienberichten, habe ich jetzt keine Anhaltspunkte oder Sorgen dabei, dass die Daten, die da vorgestellt wurden, aus irgendeinem Grund nicht stimmen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das nehmen wir so zur Kenntnis. – Fragen zu dem Komplex Orkambi?

Frau Dr. Jacobs: ### Ich habe eine Frage, ob Sie einen Unterschied bei unterschiedlichen Regionen erwarten. Wir hatten zwei Studien vorliegen, die ein eigentlich identisches Design hatten. In den Beschreibungen der Baseline-Charakteristika war ersichtlich, dass der Anteil der Europäer an der einen Studie etwas geringer war als in der anderen. In Subgruppenanalysen konnten Sie dann zeigen, dass die Region durchaus einen Effekt hatte, nämlich beim Endpunkt BMI, wo in der Subgruppe der Nordamerikaner quasi ein signifikanter Effekt auf den BMI gezeigt wurde, jedoch nicht mehr für Europa.

Kurz und gut: Vermuten Sie, dass in Amerika sozusagen Ihr Medikament mehr Effekte zeigen wird als bei den „normalen“ Europäern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Ich fange an mit den Versuchen, diese schwierige Frage zu beantworten, die wir uns auch gestellt haben und der wir versucht haben, in verschiedenen Dimensionen nachzugehen. Im Prinzip – das kann man schon vorausschicken – ist uns keine Erklärung gelungen, warum diese Regionen zum Teil eben auch zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich einzelner Parameter geführt haben. Ein Punkt, den man dabei erwähnen darf, ist der von Herrn Peceny schon angesprochene Interaktionstest von 550 Interaktionstests, bei denen natürlich auch mal ein paar positiv ausgehen. Das ist einfach zu erwarten, ohne dass wirklich etwas dahintersteckt.

Das Zweite ist: Wir dürfen auch nie vergessen, dass es sich immerhin weiterhin auch um kontrollierte Studien handelt. Das heißt: Wenn da jetzt regionale Unterschiede aufgrund der Grundernährungssituation oder der Nahrungsgewohnheiten generell bestehen, sollten die eigentlich nicht direkt auf einen Behandlungseffekt durchschlagen, sondern allenfalls vielleicht auf Baseline-Imbalancen. Insofern ist da auch keine leichte Erklärung zu finden, warum es da zu Abweichungen kommen soll. Speziell diese BMI-Verbesserungen haben uns auch gewundert. Letzten Endes sind wir, soweit es möglich war, in die Daten hineingegangen bis hin auf Zentrumsebene. Wir haben keine plausible Erklärung gefunden, warum das so sein soll, sodass wir nach wie vor davon ausgehen, dass es sich überwiegend um einen falschpositives Ergebnis in dem Sinne handelt, dass es sozusagen bei der dritten und

vierten Studie auch andersherum sein könnte und dass kein systematischer Unterschied besteht, den wir erklären können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine dazu. Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit, zum Orkambi, wenn Sie es möchten, kurz ein Fazit zu ziehen. Dann würden wir auf die Monosubstanz umschwenken und die dabei notwendigen Fragestellungen diskutieren. Möchten Sie das an dieser Stelle oder am Ende zusammen tun? Ich glaube, das wäre wertvoll. – Herr Francot, bitte schön.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Hecken. – Meine Damen und Herren! Wenn es tatsächlich keine Fragen zu Orkambi mehr gibt, sage ich erst einmal vielen Dank für die Fragen und für die Anmerkungen. Wichtig für uns ist, zu betonen, dass aus unserer Sicht der FEV1 ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt für Patienten mit CF ist. Wichtig ist auch zu betonen, dass wir bei Patienten, die mit Orkambi behandelt werden, eine deutliche Verringerung der Anzahl der Exazerbationen sehen und damit natürlich eine Verbesserung von Lebensqualität aufgrund von weniger Krankenhausaufenthalten usw.

Zusammenfassend können wir eigentlich sagen, dass durch Orkambi diese homozygoten F508del-Patienten eigentlich eine verbesserte CFTR-Funktion haben, sprich: eigentlich weniger Mukoviszidose oder weniger zystische Fibrosen. Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Daher sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen für Orkambi als belegt an.

Wenn es tatsächlich keine weiteren Fragen zu Orkambi gibt, wechseln wir zu Kalydeco und nehmen bei unseren Teilnehmern eine Veränderung vor. Ist ein kurzer Wechsel für Sie okay?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

(Der Wechsel bei der Sitzordnung einiger Teilnehmer wird vorgenommen)