



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-1194 + D-1195)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2025
von 10:51 Uhr bis 11:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH:**

Frau Dr. Kräss

Frau Dr. Schmitt

Herr Dr. Bönisch

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V (DGP):**

Herr PD Dr. Sutharsan

Herr Prof. Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsmedizin Frankfurt a. M.:**

Herr Dr. Eickmeier

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Prof. Dr. Fabricius

Herr Lorenz

Angemeldete Teilnehmende der **Medizinischen Hochschule Hannover:**

Frau Prof. Dr. Dittrich

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Frau Wöhling

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:51 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind sechs Minuten zu spät, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir haben jetzt wieder ein Doppeldossier in einer Anhörung. Das sind D-1194 und D-1195, jeweils Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose, Nicht-Klasse-I-Mutation, keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation bzw. eine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation.

Basis der heutigen Anhörung ist neben den Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2025. Wir haben als Stellungnehmer zum einen den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals, die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herrn Lorenz und Frau Professor Dr. Fabricius, als weitere klinische Sachverständige Herr Dr. Eickmeier von der Uniklinik Frankfurt, Herr PD Dr. Sutharsan von der Uniklinik Essen und Frau Professor Dr. Dittrich von der Medizinischen Hochschule Hannover, und als Verbände haben BIO Deutschland e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals Germany müssten anwesend sein Frau Dr. Kräss, Frau Dr. Schmitt, Herr Dr. Bönisch und Herr Dr. Stemmer, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr PD Dr. Sutharsan – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Schwarz, für die Universitätsmedizin Frankfurt a. M. Herr Dr. Eickmeier, für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Frau Professor Dr. Fabricius und Herr Lorenz, für die Medizinische Hochschule Hannover Frau Professor Dr. Dittrich, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und Frau Wöhling sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Stemmer, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung. Ich werde das nutzen, um die Produkte und die Indikation kurz vorzustellen. Im Anschluss wird Frau Dr. Kräss mit Ihrem Einverständnis näher auf unsere Stellungnahme eingehen. Frau Dr. Kräss verantwortet bei uns im Market Access das Dossier. Unterstützt werden wir von Herrn Dr. Bönisch aus der Medizin und Frau Dr. Schmitt aus der Statistik. Mein Name ist Volker Stemmer, ich leite Market Access bei Vertex in Deutschland.

Die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, kurz Kaftrio, war schon diverse Male Gegenstand von Nutzenbewertungen. Es war bisher immer für die Behandlung der zystischen Fibrose mit mindestens einer F508del-Mutation zugelassen. Diese F508del-Mutationen sind die häufigsten Mutationen bei der zystischen Fibrose. Kaftrio hat die Behandlung dieser Patienten grundlegend verbessert. Wir sehen in Registerdaten, dass die Lebenserwartung vor allem durch Kaftrio um rund 20 Jahre auf heute im Schnitt 67 Jahre gestiegen ist.

Diese Neuzulassung schließt nun die Lücke zu Patienten mit den sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen ohne F508del-Mutation. Diese Gruppe macht rund 7 Prozent aller Betroffenen aus. Für die meisten von ihnen gibt es nun erstmals eine zugelassene Therapieoption. Insgesamt können jetzt mit der neuen Zulassung Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren, die ein CFTR-Protein bilden, mit der Dreifachkombination behandelt werden. Wir haben damit eine sehr breite Abdeckung bei der zystischen Fibrose erreicht.

Für das neue Anwendungsgebiet für die Teilpopulation ohne Gating-Mutation erkennt auch das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen von Kaftrio im Wesentlichen an, für Kinder und Jugendliche zwischen sechs und 17 Jahren spricht es jedoch nur von einem nichtquantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Herabstufung erfolgt aufgrund einer nicht schwerwiegenden Nebenwirkung. Diese Herabstufung ist aus unserer Sicht, die Frau Dr. Kräss näher erläutern wird, nicht gerechtfertigt. Aus unserer Sicht besteht auch für diese Patientengruppe im Alter zwischen sechs bis 17 Jahren ein erheblicher Zusatznutzen.

Die Patienten von zwei bis fünf Jahren sind auch im Label enthalten, sie waren aber nicht in der Studie eingeschlossen. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA in früheren Verfahren sind für diese Patienten ein Evidenztransfer und ein nichtquantifizierbarer Zusatznutzen sachgerecht und angebracht.

Mit Ihrem Einverständnis, Herr Hecken, möchte ich Frau Kräss nun bitten, auf die spezifischen Aspekte der Stellungnahme einzugehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stemmer. – Frau Kräss, bitte.

Frau Dr. Kräss (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank. Guten Tag, Herr Hecken! Vielen Dank, Herr Dr. Stemmer. Meine Damen und Herren! Ich werde im Folgenden gerne auf zwei Kernaspekte unserer Stellungnahme eingehen, zum einen auf den erheblichen Zusatznutzen in der Altersgruppe der Sechs- bis Siebzehnjährigen und zum anderen auf den vorliegenden Zusatznutzen für die Dreifachkombination bei den Zwei- bis Fünfjährigen.

Zum ersten Punkt: Vertex hat für die Patienten mit seltenen Mutationen eine sehr breite Evidenz vorlegen können. Nun können alle Patienten mit seltenen Mutationen, die ein CFTR-Protein produzieren, ebenso vom Therapiestandard profitieren. Viele können nun erstmals die Familiengründung sowie ihr Rentenalter planen. Zur Evidenz gehört vor allem eine randomisierte klinische Studie, eine RCT, die starke patientenrelevante Effekte in der Morbidität und der Lebensqualität zeigt. Diese Ergebnisse stellen die Grundlage für den Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet dar. Für die überwiegende Mehrheit der Patienten lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für die Altersgruppe von sechs bis 17 Jahren attestiert das IQWiG dies teils ebenso.

Wieso stuft das IQWiG den Zusatznutzen nun herab? Der Vielzahl an positiven Effekten stellt es einen negativen Effekt beim unerwünschten Ereignis Ausschlag in der Kategorie nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entgegen und stuft den Zusatznutzen herab. Die Ausschläge sind jedoch mild bis moderat und zeitlich sehr begrenzt. Die Herabstufung ist deshalb nicht gerechtfertigt; denn ein erheblicher Zusatznutzen liegt in mehreren Endpunkten zu Morbidität und Lebensqualität in langfristiger Weise vor. Außerdem ist insgesamt die gute Verträglichkeit zu berücksichtigen. Es zeigte sich kein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Gesamtraten für die unerwünschten Ereignisse.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens ist außerdem unerheblich, ob die Sechs- bis Siebzehnjährigen eine weniger ausgeprägte Symptomatik als die Älteren aufweisen; denn es ist allein entscheidend, ob der Zusatznutzen innerhalb der betreffenden Altersgruppe vorliegt. Der Zusatznutzen ist daher auch für diese Altersgruppe als erheblich einzustufen.

Zum zweiten Punkt: Für die Therapie gilt: je früher, desto besser. Dann kann die Krankheitsprogression gebremst werden. Das bedeutet, die Kinder können ein weitestgehend normales Leben führen. Für die Altersgruppe von zwei bis fünf Jahren akzeptiert das IQWiG im Widerspruch zur Bewertungspraxis des G-BA keine Evidenzübertragung. Es stuft den Zusatznutzen als nicht belegt ein. Da es sich im Vergleich mit den Älteren um die gleiche Erkrankung und einen vergleichbaren progredienten Verlauf handelt, ergibt sich ein nichtquantifizierbarer Zusatznutzen für diese Patienten.

Zusätzlich zu den vorgelegten Daten sind die klinischen Daten der Population mit der häufigsten Nicht-Klasse-I-Mutation einer F508del-Mutation relevant; denn diese Populationen sind vergleichbar, und die Dreifachkombination hat eine gleichartige

Wirkungsweise. Die Ableitung eines Zusatznutzens ist daher für die Zwei- bis Fünfjährigen Patienten möglich und angezeigt; denn das Ziel sollte sein, mit der derzeit frühestmöglichen Therapie mit der Dreifachkombination ab zwei Jahren die Progression bestmöglich zu verhindern und den Gesundheitszustand langfristig stabil zu halten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kräss und Herr Dr. Stemmer. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und befasst sich mit der in der Diskussion stehenden Gruppe der Behandlung junger Patientinnen und Patienten. Das ist zum einen die Population, bei der das IQWiG einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen sieht, und die Gruppe, bei der ein Evidenztransfer, also bei den Kleinsten, nicht als möglich angesehen wird. Mich interessiert, wie Sie den Stellenwert der Dreifachkombi bei der Behandlung dieser jungen Patientinnen und Patienten einschätzen und wie Sie die Saldierung wie Nebenwirkungen versus die therapeutischen Effekte betrachten. Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt, über den wir uns heute unterhalten müssen. Wer möchte uns von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (GPP): Wir sind in dem glücklichen Zustand, dass wir diese Dreifachkombination bei den Kindern zwischen zwei bis fünf Jahren mit der 508-Mutation bereits einsetzen und daher in den letzten Monaten und Jahren schon erhebliche klinische Erfahrungen sammeln konnten. Wir sehen jetzt das klinische Ansprechen und auch in den Funktionsparametern, die uns in der Altersgruppe zur Verfügung stehen, mithilfe des Schweißtestes und in den wiederholten klinischen Verlaufskontrollen, die in den zentrumsbasierten klinischen Betreuungen in Deutschland an den CF-Zentren stattfinden, ein sehr gutes klinisches Ansprechen.

Wir betreuen häufig auch Familien, die mehr als ein CF-Kind betreuen und die vielleicht auch in der Historie Kinder haben, die nicht so einen frühen Zugang zu dieser Therapie hatten. Für die sind das erhebliche Ansprechen und das klinische Verhalten des Kindes, die Infektanfälligkeit, die Exazerbation, die wir sehen, die reduzierten Krankenhausaufenthalte. Aus Sicht des Klinikers können wir nur unterstützen, dass die Therapie für diese Altersgruppe zugänglich gemacht wird und zugänglich bleibt. Dorit, möchtest du etwas hinzufügen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Fabricius, bitte.

Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP): Ich nehme an, ich war gemeint. – Ich möchte noch einmal den Finger in die Wunde legen, was schon in anderen Worten anklang. Wir reden über Patienten, die 7 bis 10 Prozent der Menschen mit CF betreffen. Das ist das eine. Nur einzelne davon sind zwei bis fünf Jahre alt. Somit muss man unseres Erachtens das klinische Ansprechen aus den Daten der oberen Altersgruppen transferieren bzw. extrapolieren, da Menschen mit CF in jedem Alter die gleiche pathophysiologischen Mechanismen aufweisen.

Man muss klar sagen, dass es nur wenig sinnvolle Endpunkte bei der jungen Altersgruppe von zwei bis fünf Jahren gibt; denn wir wollen vor allem präventiv arbeiten und haben deshalb nicht so viele Endpunkte wie bei älteren Erwachsenen mit fortgeschrittener Erkrankung.

Wie Herr Lorenz gesagt hat, können wir uns die Schweißtestentwicklung als objektiven Parameter für die meisten dieser Mutationen ansehen. Wir können uns das Körpergewicht anschauen, die gebesserte körperliche Belastbarkeit und wenn in einem Zentrum verfügbar, vielleicht noch den LCI. Wir können aber nicht Lungenfunktionsverbesserungen bei diesen jungen Kindern sehen, das ist klar, sodass wir hier ganz klar den Schwerpunkt auf die Prävention setzen müssen. Man muss sich vor Augen führen, dass wir über einen längeren Zeitraum sehr früh den Verlauf dieser Erkrankung bessern bzw. die Schäden stoppen können.

Außerdem muss man sagen, das vermisste ich immer ein wenig bei dieser Bewertung des IQWiG, dass wir gute Ergebnisse in den Fünfjahresdaten von mindestens sechsjährigen Menschen mit CF im deutschen Mukoviszidose-Register haben, die man jederzeit abfragen kann, auch die europäischen Registerdaten, sodass man, denke ich, vorausschauend für die Zwei- bis Fünfjährigen, für die diese Zulassungserweiterung erst dieses Jahr im Frühjahr kam,

das darf man auch nicht vergessen, diese positiven Effekte für die Zukunft annehmen, aber natürlich jetzt noch nicht messen kann. Das müssen die nächsten Jahre zeigen, und dafür haben wir gute Register.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Fabricius. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Eickmeier und Frau Professor Dittrich. Herr Eickmeier, bitte.

Herr Dr. Eickmeier (Universitätsmedizin Frankfurt a.M.): Ich bin Kinderpneumologe und Kinderarzt und habe diese Altersklasse von zwei bis fünf Jahren besonders vor Augen. Bevor Kaftrio/Kalydeco für diese Altersklasse bei diesen Non-Gating, Non-Delta-F508-Mutationen zugelassen war, habe ich eine Reihe von Off-Label-Anträgen gestellt. Die Krankenkassen, besonders die AOK, hat die immer recht schnell genehmigt, weil sie die Notwendigkeit gesehen hat, etwas zu tun; denn diese Kinder waren sehr häufig mit pulmonalen Exazerbationen auf Station.

Man muss sagen, alle Kinder, die auf diesen Modulatoren waren, bei denen diese Off-Label-Anträge durchgegangen sind, habe ich nicht mehr auf Station gesehen. Das alleine war für mich schon bedeutsam. Da schaue ich nicht unbedingt auf den Schweißtest. Bei einigen Mutationen, wie zum Beispiel N1303K, tut sich nicht wirklich etwas an der Schweißdrüse. Aber die Eltern interessieren sich weniger für die Schweißdrüse als letztendlich dafür, wie es den Kindern geht und ob die häufig auf Station liegen müssen. Wir haben gesehen, dass die sich klinisch verbessert hatten, auch wenn ich Lungenfunktionen in dem Alter nicht immer gut messen kann. Wir haben als Kliniker unsere Outcome-Parameter, um zu sagen, ja, das hat auf jeden Fall etwas gebracht, bis wir im Schulkindalter die Diagnostik komplettieren können. Ich denke, sich auf einzelne Biomarker wie Schweißtest, LCI oder MRT zu fokussieren, ist vielleicht in Studien zielführend, die es in dieser Altersklasse zugegebenermaßen nur limitiert gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eickmeier. – Frau Professor Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (Medizinische Hochschule Hannover): Im Dossier ist ausführlich auf die Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung in dieser Altersgruppe eingegangen worden, was durchaus eine Berechtigung hat, weil das eine Altersgruppe ist, die aufgrund des Entwicklungsstandes eine erhöhte Vulnerabilität aufweist. Aber wir haben Daten bezüglich der Sicherheit. Eine Vielzahl meiner Kollegen hat in den letzten Jahren dazu beigetragen, dass wir im deutschen Mukoviszidose-Register bei den Patienten, die wenigstens eine F508del-Mutation haben, entsprechende Sicherheitsdaten hinterlegt haben. Wir haben dieses Register extra mit den Werten für die Leberschädigung unterfüttert. Das wird dort seit Jahren regelmäßig eingegeben. Es gibt außerdem auch für die F508del-Tragenden entsprechende klinische Sicherheitsstudien in dieser Altersgruppe. Es ist nicht nachvollziehbar, warum diejenigen, die keine F508del-Mutation haben, plötzlich ein komplett anderes Nebenwirkungsspektrum aufweisen sollten.

Wir wissen aus all diesen Daten, dass diese Medikamente gut verträglich sind und im jüngeren Lebensalter tatsächlich sogar eher besser verträglich sind, weil eine der Hauptnebenwirkungen, die Leberschädigung, bei diesen Patienten glücklicherweise auf eine noch recht ungeschädigte Leber trifft, was bei den erwachsenen Patienten oft nicht mehr der Fall ist. Insofern ist das Wirkungsprofil in dieser Altersklasse im Hinblick auf eine Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung sicher eher günstiger als bei den älteren Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Dittrich. – Jetzt habe ich Herrn Telchow von der KBV, bitte schön.

Herr Telchow: Mich interessiert von den Klinikern, wie schwer diese Patienten überhaupt betroffen sind. Stellen die sich im Vergleich zu den Patienten mit F508del- oder Gating-Mutation in der Klinik anders dar? Oder sind die nicht in einen Topf zu werfen? Es ist eine Vielzahl von Mutationen, die hier vorliegen kann, die hier umfasst ist. Wie präsentieren die sich in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (Medizinische Hochschule Hannover): Die kann man tatsächlich nicht gut in einen Topf werfen. Es gibt über 2.000 Mutationen im CFTR, die bekannt sind. Das sind zum Teil sogar sogenannte familiäre Mutationen. Das heißt, die kommen nur in einer Familie vor. Es ist sehr schwierig, über diese ohnehin Minderheit der Mukoviszidose-Patienten eine allgemeingültige Aussage zu treffen. Es gibt Mutationen, die in die gleiche Klasse gehören wie Delta-F. Es gibt Gating-Mutationen. Es gibt eine Vielzahl von Mutationen, die, weil sie so selten sind, nicht charakterisiert sind, sodass wir im Einzelfall zum Teil auch nicht vorhersagen können, ob es eine Mutation ist, die zu einem besonders schweren Verlauf führen wird, weil Sie eventuell noch nie einen solchen Patienten woanders gesehen haben. Wir sprechen insgesamt über eine seltene Erkrankung. Wir sprechen jetzt über die seltenen Mutationen bei einer ohnehin seltenen Erkrankung.

Hinzu kommt außerdem, dass die Mutation alleine nicht den Schweregrad der Erkrankung ausmacht. Gerade die Lungenerkrankung wird durch eine Vielzahl modifizierender Gene bestimmt. Beim individuellen Patienten wissen wir nicht, welche modifizierenden Gene hier am Werk sind. Das sehen wir zum Teil bei Geschwisterkindern, wo der Schweregrad bei Patienten, die beide Delta-F-homozygot sind, sehr unterschiedlich sein kann. Das sind dann modifizierende Gene, zum Teil im späteren Alter, wenn das Kind nicht mehr in der Familie ist, durchaus auch Umwelteinflüsse. Aber das individuell vorauszusagen, erlaubt uns bisher noch keine Genetik und auch kein anderes Messinstrument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Fabricius hat sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP): Ich möchte kurz hinzufügen, dass wir genau deshalb ein Register führen, das möglichst gut geführt werden muss, dass wir genau deshalb möglichst standardisiert – und das ist so – einmal im Quartal bestimmte Untersuchungen durchführen, damit die Vergleichbarkeit im Verlauf entsteht und wir uns auch bei den seltenen Mutationen analog zu den häufigeren doch bestimmte Parameter anschauen. Dafür sollte sich jede Ambulanz verpflichten und ist auch verpflichtet. Genau deshalb haben wir Registerdaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Fabricius. – Herr Telchow, Frage beantwortet, Nachfrage?

Herr Telchow: Ich habe noch eine ergänzende Frage, wenn ich darf. Wie würden Sie die Kinder behandeln? Wenn Sie jemanden vor sich haben, der weniger symptomatisch ist, oder auch jemanden, der schon Symptome zeigt, gerade in den frühen Jahren, wann würden Sie mit einer Behandlung mit diesem Kaftrio beginnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Lorenz und Frau Fabricius haben die Hand oben. Beginnen wir mit Herrn Lorenz. Bitte.

Herr Lorenz (GPP): Die Frage ist gut, die zielt darauf ab. Die Kollegin hat gesagt, wir wollen möglichst präventiv und frühzeitig anfangen, weil wir aus den internationalen Studien wissen, dass wir selbst bei asymptomatischen Kindern schon Lungenveränderungen und Darmveränderungen nachweisen können, auch wenn wir das klinisch nicht in unserer Untersuchung oder die Eltern das nicht erfassen.

Wir haben eine progrediente Erkrankung, und die Symptomatik alleine hilft uns relativ wenig. Das geht wieder darauf zurück, wir haben die Pathophysiologie, wir haben die CFTR-Mutation und die Erkrankung schreitet fort, dass das individuell am Modifier-Gen festhängen kann.

Darum ist unser Ziel als Kliniker und CF-Behandler zu versuchen, so früh wie möglich kausal zu therapieren und das nicht im Einzelfall an der Symptomatik festzumachen, weil diese Patienten, wir wissen das, im Verlauf, wenn die Klinik kommt, dann haben wir schon schwere Veränderungen. Das ist wieder in Analogie zur Lungenfunktion. Wir wollen nicht sehen, dass die Lungenfunktion schlecht wird, sondern wir wollen schon vorher behandeln, bevor wir

einen bleibenden, nicht mehr reversiblen Schaden haben, darum diese Kinder so früh wie möglich einzuschließen und dieser kausalen, effektiven Behandlung zuzuführen. Symptomatik ist für uns als Kinderärzte ein schwieriges Pflaster. Wenn Sie jemanden haben, der sein erstes Kind hat, der weiß nicht, was gesund, was krank ist. Für den ist es immer das erste Kind, das sieht er an. Das ist eine Black Box für den. Nur, wie gut wir fragen, können wir vielleicht en détail etwas herausfinden. Aber es ist schwierig, die Symptomatik als Gratmesser zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lorenz. – Jetzt habe ich Frau Professor Fabricius und Herrn Dr. Eickmeier. Frau Fabricius, bitte.

Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP): Gerne kann Herr Eickmeier etwas dazu sagen.

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

Herr Dr. Eickmeier (Universitätsmedizin Frankfurt a.M.): Das ist eine Beobachtung aus meiner klinischen Praxis. Wenn wir vier bis sechs Rachenabstriche im Jahr machen – Bei den Kindern machen wir das vornehmlich, um Problemkeime früh zu detektieren, weil diese Infektionen Lungenschädigungen machen. Wenn wir diese Präparate Kafrio/Kalydeco früh einsetzen, sind von den vier bis sechs Rachenabstrichen nicht alle mit Staphylokokken oder anderen Problemkeimen besiedelt, sondern ich habe durchaus einige Rachenabstriche darunter, bei denen der Mikrobiologe schreibt: Normalflora. Das heißt, schon sehr früh haben wir durchaus auch Outcome-Parameter im Rahmen dieser mikrobiologischen Analysen, mit denen wir zeigen, diese Reinigungsstörung in der Lunge wird zum Großteil behoben. Das ist durchaus in der Altersklasse zwei Jahre und jünger sogar ein Outcome-Parameter, der trifft. Wir haben die Vorbefunde. Wir können das vergleichen, was sich im ersten Lebensjahr abgespielt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eickmeier. – Herr Telchow, Frage beantwortet oder Nachfrage? – Okay. Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Frau Junge vom IQWiG, bitte.

Frau Junge: Ich wollte, weil das im Eingangsstatement des Herstellers sehr und in den Stellungnahmen prominent genannt wurde, noch etwas dazu sagen, warum wir nichtquantifizierbaren Zusatznutzen bei den Sechs- bis Siebzehnjährigen abgeleitet haben. Das lag nicht daran, dass wir einen Nachteil beim UE Ausschlag hatten. Den hatten wir auch bei den Erwachsenen, also bei den ab Achtzehnjährigen. Da haben wir einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Vielleicht vorab: Wir haben getrennt nach dem Alter abgeleitet – aufgrund des progredierenden Krankheitsverlaufs und weil man deshalb allgemein davon ausgehen kann, dass sich jüngere Patientinnen und Patienten, in diesem Fall die unter 18 Jahren, in einem weniger fortgeschrittenen Stadium befinden als Ältere. Es ist auch nicht das erste Mal, dass wir so vorgehen.

Es ist korrekt, dass wir in der Altersklasse der Erwachsenen und bei den Sechs- bis Siebzehnjährigen einen erheblichen Zusatznutzen bei den schweren pulmonalen Exazerbationen neben weiteren positiven Effekten gesehen haben. Allerdings hatten wir zwei sehr prominente Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Effekte, die bei den jüngeren Patientinnen und Patienten nicht gesehen wurden, haben wir in der Gesamtschau bei der Ableitung des Zusatznutzens eingepreist bzw. mussten wir berücksichtigen. Aus diesem Grund, weil wir nicht wissen, ob die jüngeren Patienten in gleichem Ausmaß profitieren wie die Erwachsenen, sind wir auf einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen gegangen, der im Übrigen auch einen erheblichen Zusatznutzen umfasst.

Vielleicht das dazu und dann noch zu den Zwei- bis Fünfjährigen, für die wir keinen Zusatznutzen ableiten konnten: Das Mukoviszidose-Register wurde schon mehrfach genannt. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir nachvollziehen können, dass ein Nutznachweis bei jüngeren Altersgruppen, die im Vergleich mit Älteren weniger

Symptomatik haben, erschwert ist. Wir sehen aber, dass man dem mit Registern unter der Intervention und nicht randomisierten Vergleichen mit dem natürlichen Verlauf begegnen kann. Das vielleicht nur dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Erläuterung, Frau Junge. – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Bernd, themenbezogene Patientenvertretung.

Frau Bernd: Ich habe eine Frage zu den Patienten mit Gating-Mutationen. Bei denen ist die Vergleichstherapie das Ivacaftor. Mich interessiert von den Klinikern, ob sie sagen würden, dass der Benefit, den die Patienten haben, aus der klinischen Erfahrung vergleichbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bernd. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (Medizinische Hochschule Hannover): Auch da sind die Zahlen zu klein. Aber wir haben bei einigen Patienten, insbesondere in der Anfangsphase, weil da der Zusatznutzen nicht so war, dass ich mir nicht vorstellen konnte, dass es nicht auch Krankenkassen, und ich finde das vollkommen gerechtfertigt, geben würde, die nachfragen würden, ob wir neben dem Schweißtest, weil das in Hannover bei uns etabliert ist, zusätzliche funktionelle Untersuchungen gemacht. Das haben wir bei den ersten fünf Patienten gemacht. Das sind sehr aufwendige Untersuchungen, die wir vor Beginn der Umstellung von Iva-Mono auf Triple-Therapie und nach drei Monaten zusätzlich gemacht haben. Das haben wir für Delta-F-homozygote und -heterozygote Patienten auch publiziert. Nachdem wir bei den fünf Patienten mit Gating-Mutation eine deutlich höhere Verbesserung der Funktion gesehen haben, haben wir das wieder eingestellt. Das ist keine Zahl, die belastbar ist, das ist mir bewusst. Aber wir wissen umgekehrt aus großen Kohortenstudien aus Frankreich zum Beispiel, dass es eine Vielzahl von anderen Mutationen gibt, die auch auf eine Triple-Therapie ansprechen. Insofern glaube ich, zusammengenommen kann man sagen, dass die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, dass es ein besseres Ansprechen auf die Triple-Therapie auch bei den Gating-Mutationen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bernd, beantwortet das Ihre Frage? Die war im Rahmen des Möglichen klar. – Okay, Danke schön. – Jetzt fühlt sich Frau Kräss bemüßigt, zum IQWiG-Kommentar einen Kommentar abzugeben. Bitte schön, Frau Kräss.

Frau Dr. Kräss (Vertex Pharmaceuticals): Zu dem Punkt, dass die Sechs- bis Siebzehnjährigen eine andere Progredienz aufweisen, möchte ich hinzufügen, dass wir im Dossier auch die Effektmodifikationen betrachtet haben und zu dem Schluss kommen, dass die alle nicht fazitrelevant sind. Es ist so, dass die Effekte nach Alter alle gleichgerichtet und daher auch als nicht fazitrelevant einzuschätzen sind. Wenn wir die Baseline-Werte betrachten, dann liegen nach Alter Unterschiede vor und deshalb ergibt sich daraus diese Nichtsignifikanz bei den Jüngeren. Das trifft sowohl bei der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung als auch körperliches Wohlbefinden zu. Die RCT zeigt aber für alle Patienten, auch für die Sechs- bis Siebzehnjährigen starke patientenrelevante Effekte in der Morbidität und der Lebensqualität und stellt deshalb die Grundlage für den Zusatznutzen dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kräss. – Ich schaue in die Runde. Ich habe keine Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Herr Stemmer, die Möglichkeit, ein Fazit zu ziehen.

Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals): Herzlichen Dank für die Diskussion und vor allem die sehr wertvollen Erkenntnisse aus der Praxis. Ich denke, es hat gezeigt, dass diese seltenen Mutationen, von denen wir heute sprechen, eine sehr besondere Gruppe von Patienten ist, bei denen der Therapiebedarf vielfältig ist. Ich denke, dass der Stellenwert von Kaftrio für diese Patienten sehr deutlich wurde und auch, dass man sehr frühzeitig behandeln muss.

Kurz zum Thema Abwägung Nebenwirkungen gegen Wirkung, auch wenn das nicht mehr so im Fokus steht: Wir haben eine Studie gegen Placebo-Vergleich vorgelegt. Wir sehen für die Gruppen von Nebenwirkungen, also die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse,

schweren Ereignisse und die Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das ist aus meiner Sicht für einen Vergleich mit Placebo ein sehr beeindruckendes Ergebnis zur Wirksamkeit. Das an dieser Stelle noch als Ergänzung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten dafür, dass Sie uns die Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu diskutieren haben. Ich schließe damit diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:26 Uhr