

# Mündliche Anhörung

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

**hier: (Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (D-1213))**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Dezember 2025  
von 13:32 Uhr bis 14:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Schmitt

Herr Dr. Bönisch

Herr Petry

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Schwarz

Herr PD Dr. Sutharsan

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie**:

Herr Prof. Dr. Lorenz

Frau Prof. Dr. Fabricius

Frau Prof. Dr. Stahl

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Beginn der Anhörung: 13:32 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation bei Patienten ab 6 Jahren.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf fußende Bewertung der Fachberatung Medizin vom 24. Oktober dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatungsmedizin, hier von PD Dr. Sutharsan aus der Ruhrlandklinik Essen und von Herrn Professor Dr. Schwarz, von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, hier von Herrn Lorenz vom CF-Zentrum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena und von Frau Professor Dr. Fabricius vom Universitätsklinikum Ulm von der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und als Verband hat sich der BPI mit einer Stellungnahme zu Wort gemeldet.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals müssten anwesend sein Frau Schmitt, Herr Dr. Bönisch, Herr Petry und Herr Dr. Stemmer, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Schwarz und Herr PD Dr. Sutharsan – er fehlt –, für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Herr Professor Dr. Lorenz – er fehlt auch –, Frau Professor Dr. Fabricius und Frau Professor Dr. Stahl – sie fehlt ebenfalls – sowie für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken. 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 Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals):** Das übernehme ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals):** Sehr geehrte Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung. Mein Team kennen Sie bereits aus früheren Anhörungen. Frau Schmitt vertritt die Statistik, Herr Böhnisch die Medizin und Herr Petry Market Access. Mein Name ist Volker Stemmer. Ich leite Market Access bei Vertex in Deutschland.

Heute sprechen wir über die Dreifachkombinationen Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor, kurz Alyftrek, zur Behandlung von CF-Patienten ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen. Der Bewertung liegen die vergleichenden Studien 102 und 103 sowie die Open-Label-Studie 105 zugrunde. In den vergleichenden Studien bewirkte Alyftrek im Vergleich zum Goldstandard Kaftrio eine signifikante Verbesserung der CFTR-Funktion, gemessen über eine Verringerung der Schweißchlorid-Konzentration.

Besondere Aufmerksamkeit verdient die Studie 102. Untersucht wurden dort Patienten, die heterozygot für das F508del-Gen sind und eine Minifunktionsmutation im zweiten Allel aufweisen, die sogenannte F/MF-Mutationsgruppe. Diese Gruppe hatte zu Baseline unter Kaftrio eine geringere CFTR-Funktion und ist somit die Population, bei der der größte Zusatznutzen von Alyftrek zu erwarten ist. Dies bestätigen die Ergebnisse. Signifikant mehr Patienten erreichten eine Schweißchlorid-Konzentration unter 30 Millimol pro Liter. Dieser Schwellenwert entspricht einer normalen CFTR-Funktion und wird bei Trägern von Varianten

beobachtet, die keine CF-Symptome aufweisen und eine normale Lebenserwartung haben. Die Herstellung einer normalen CFTR-Funktion ist somit patientenrelevant und sollte angemessen berücksichtigt werden.

Vor allem zeigt die Studie einen beträchtlichen Vorteil für die mit intravenösen Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen, kurz IV-PEx. Dieser Zusatznutzen wird durch einen Vorteil bei schwerwiegenden UE und der infektiösen PEx der zystischen Fibrose bestätigt. Eine ergänzende Auswertung zeigt außerdem einen geringeren Gesamtbedarf an IV-Antibiotikagaben. Die IV-PEx werden jedoch nicht herangezogen, da sie laut Bewertung bereits durch PEx, die zu Hospitalisierungen führen, abgebildet seien.

Tatsächlich erlitten jedoch 50 Prozent mehr Patienten eine IV-PEx als eine Hospitalisierung wegen einer PEx. Sie werden somit nicht durch diese abgebildet. Korrekt ist eine frühere Einschätzung des G-BA, dass beide Endpunkte klinisch relevant und patientenrelevant sind. Die IV-PEx werden auch in mehreren Beschlüssen genannt, zum Beispiel in den Beschlüssen 34, 200, 204, 408 sowie in den neueren Beschlüssen 985 und 1018 im vergangenen Jahr. Die Patientenrelevanz der infektiösen PEx der zystischen Fibrose hat der G-BA nie bezweifelt. Sie wurde beispielsweise in den Beschlüssen 585 und 773 in den Jahren 2021 und 2022 zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Entscheidend ist jedoch die biologisch-medizinische Rationale. Alle behandelnden Patienten profitieren von einer Verbesserung der CFTR-Funktion. Patienten mit niedriger Ausgangsfunktion profitieren besonders stark. Dies zeigt sich einerseits durch eine deutlich geringere Rate an IV-PEx und andererseits spiegelbildlich durch weniger infektiöse PEx als UE. Der Zusatznutzen ist auch auf jüngere Patienten übertragbar. Somit ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die F/MF-Mutationsgruppe. Für die anderen Patienten liegt aufgrund der Verbesserung der CFTR-Funktion ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor. Wir gehen davon aus, dass sich dieser Vorteil langfristig in klinische Verbesserungen oder längeres Überleben übersetzen wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Stemmer, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Klinikerin und den Kliniker, Herrn Professor Schwarz und Frau Professor Fabricius. Wir haben bereits CFTR-Modulator-Therapien, die verfügbar sind. Deshalb interessiert mich angesichts dessen, was Herr Stemmer gerade gesagt hat: Wo sehen Sie den Stellenwert der hier zu bewertenden Wirkstoffkombination im Vergleich zu den bereits verfügbaren CFTR-Modulator-Therapien? Wir beginnen mit Herrn Professor Schwarz. Herr Professor Schwarz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (DGP):** Wichtige Faktoren wurden schon genannt, die Reduktion der IV-Therapie und die Infekte. Letztendlich möchte ich noch auf andere Aspekte eingehen. Wir haben die ersten Patienten nicht nur im Rahmen von Studien in der Open Label, sondern seit der Zulassung einstellen können. Ich glaube, wir haben fast die meisten in Deutschland eingestellt. Mittlerweile sind es über 70 Patienten. Von daher können wir schon ein wenig die Erfahrungen austauschen. Was von uns nicht so vermutet wurde, aber die Einmalgabe am Tag scheint ein wesentlicher Faktor zu sein, um die Adhärenz, also die Therapieeinnahme, zu verbessern, sodass wir schon nach drei Monaten, was wir anhand der Studienlage nicht erwartet haben, sogar einen Sprung in der Lungenfunktion gesehen haben, die man sich mit der Wirkung vielleicht ein wenig erklären kann, was in der Studie nicht herausgekommen ist, sondern eher mit einer verbesserten Compliance, was ein super wichtiger Faktor ist. Das vorweg.

Das andere ist die Korrelation, die gerade beschrieben wurde. Je besser letztendlich der CFT, also der Chloridkanal funktioniert und je niedriger der Schweißtest ist, desto weniger Antibiotikatherapien hat man. Was aber fast wichtiger ist – es gibt seit 15 Jahren von McKone gut veröffentlicht, 2015 war das ungefähr –, ist eine Korrelation von dem Schweißchloridgehalt, das heißt, je niedriger, desto besser ist die Lebenserwartung. Also wir schauen im Moment nicht mehr nur nach Studienergebnissen, wie es nach zwei Monaten

aussieht, ob das Medikament wirkt – das wissen wir schon –, sondern was können wir auf lange Sicht erreichen? Da geben uns die deutlich niedrigen Werte unter 60 Millimol und unter 30 Millimol Hinweise, dass wir das auf lange Zeit erreichen können. Von daher hat es für uns auf lange Sicht einen erheblichen Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schwarz. – Frau Professor Fabricius, bitte.

**Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP):** Neben den beiden Punkten, die mein Vorredner genannt hat, die eindeutig negative Korrelation von Schweißchlorid und Langzeitüberleben – wir wissen, dass das ein sensibles, direktes Maß für die CFTR-Funktion ist –, ist auch die Adhärenzfrage ganz wichtig, dass das einmal täglich wirklich die Adhärenz fördert und damit ein besserer Therapieerfolg erzielt werden kann. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass es weniger Auswirkungen auf den Blutdruck haben kann; denn wir wissen, dass bei Kaftrio durchaus ein gewisser Prozentsatz der Patienten im Verlauf Antihypertensiva benötigt. Da gibt es einige Hinweise. Ansonsten muss man zugeben, dass das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ähnlich ist.

Aber ich denke, wir brauchen eine alternative Substanzwahl und eine individuelle Evaluation. Wir brauchen eine Alternative, falls die Adhärenz bei zweimal nicht möglich ist. Man darf nicht unterschätzen, dass die zweimalige Einnahme mit jeweils ausreichender Nahrungszufuhr mit Fettgehalt und Kreon in ausreichender Dosierung für viele Eltern, die versuchen, das im Zwölf-Stunden-Abstand hinzubekommen, eine große Herausforderung ist. Wir hätten diese Alternative gerade aus kinderpneumologischer Perspektive wirklich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Fabricius. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Bönisch von Vertex. Bitte schön.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Ich möchte nur noch ergänzen, dass es, glaube ich, wichtig ist, sich bewusst zu machen, dass die Unterschiede in der Einnahme, die einmal tägliche Gabe, verglichen mit der zweimal täglichen Gabe der Vergleichstherapie, in den vergleichenden Studien nicht untersucht worden ist, weil unterschiedliche Dosierungen jede Verblindung obsolet gemacht hätten. Deshalb kann man diese Effekte nur im Behandlungsalltag bei den erwachsenen Patienten oder bei den Patienten ab zwölf Jahren sehen.

In der Kinderstudie sind die Sechs- bis Elfjährigen direkt auf die einmal tägliche Gabe gewechselt. Da haben wir direkt gesehen, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Domäne der Therapielast verbessert hat. Dieser positive Effekt der Einmalgabe, der direkt für die Patienten erfahrbar ist, konnte da gesehen werden. Wie Herr Professor Schwarz gesagt hat, erwarten wir langfristig durch die bessere Adhärenz klinisch bessere Outcomes im Versorgungsalltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Frau Teupen von der PatV, bitte.

**Frau Teupen:** Das passt gerade zur Lebensqualität. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer noch etwas zu dem Fragebogen sagen, den Sie hier eingesetzt haben, den CFQ-R. Er wurde als negativ bewertet, weil es verschiedene Probleme in der Auswertung gab. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Können die Kliniker noch etwas zu den Wachstumsparametern sagen? Sind BMI und Gewicht in dieser Situation relevant? Die wurden auch nicht ausgewertet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wir beginnen mit dem pU. Frau Schmitt, bitte.

**Frau Schmitt (Vertex Pharmaceuticals):** Ich wollte etwas zur Auswertung sagen. Es gab Kritikpunkte an der Auswertung, dass wir die Patientenversion für über 14 Jahre und unter 14 Jahre gepoolt hatten, weil das N, also die Gesamtanzahl der Patienten bei

Domänenauswertungen, die weniger als alle Patienten hatten, nicht korrekt war. Das haben wir jetzt upgedatet und die richtigen Analysen zur Verfügung gestellt. Dies hatte allerdings keine Auswirkungen auf die vergleichenden Analysen, die MMRM. Die Rücklaufquoten sind nun leicht höher. Auch da ist die Auswirkung sehr gering.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schmitt. – Frau Teupen hat die Kliniker gefragt, welche Rolle Gewicht und andere Dinge im konkreten Setting spielen. Können Sie dazu etwas sagen? Ich nehme an, Frau Dr. Fabricius, das ist Ihr Teil.

**Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP):** Man muss zugeben, dass Alyftrek erst seit Sommer zugelassen ist und dass wir erst einmal eine längere Beobachtungszeit bei uns in Real Life sehen müssen, um zu verifizieren, wie sich das auswirkt. Wir sehen trotzdem, dass sich manche Patienten, manche Kinder unter Kaftrio mit ihrem BMI nicht so gut weiterentwickeln, gerade die mit ... (akustisch unverständlich) in der Vorgeschichte tun sich schwer, irgendwann eine adäquate Gewichtszunahme hinzubekommen. Wir haben immer noch Kinder, bei denen wir überlegen, eine PEG anlegen zu müssen. Dementsprechend erhoffen wir uns analog zu dem, was vorher gesagt wurde, auch da eine bessere CFTR-Modulator-Funktion mit dementsprechend besserer Resorption der Nährstoffe im Darm und einer Verbesserung des BMI. Aber das müssten, glaube ich, langfristige Beobachtungen zeigen. Wir haben es zumindest in den Studien schon gesehen, allerdings brauchen wir jetzt die Real-Life-Beobachtung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Fabricius. – Herr Professor Schwarz und Herr Bönisch vom pU haben sich gemeldet. Herr Professor Schwarz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (DGP):** Ich wollte aus Erwachsenensicht etwas dazu sagen. Da ist es eher das Umgekehrte. Wir wollen nicht sehen, dass es zu einer weiteren Zunahme des Gewichts kommt, weil mittlerweile 25 Prozent der Erwachsenen übergewichtig sind. Mittlerweile gilt das zum Teil auch für die Kinder, es sei denn, die haben solche Probleme, wie gerade aus pädiatrischer Sicht gesagt wurde. Von daher liegt das Augenmerk darauf, dass die Gewichtszunahme normal, wie wir sie bei CF sehen, gewährleistet sein soll. Aber bei den Erwachsenen soll nicht noch on top eine Gewichtszunahme hinzukommen. Die sehen wir nicht. Das ist auch gut so. Sonst kommen wir ins metabolische Syndrom. Von daher sind wir bei den Erwachsenen eher froh, wenn es keine starke Gewichtszunahme gibt. Was wir aber schon bei den anderen sehen, was wir jetzt bei den ersten Untersuchungen mit dem Abdomenscore sehen, ist, dass sich die Symptomatik weiter zu verbessern scheint, was auf den CFTR zurückzuführen ist. Von daher gibt es positive Wirkungen auf die Ursache, aber zum Glück keine weitere positive Wirkung aufs Gewicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwarz. – Herr Bönisch vom pU, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Ich möchte ergänzen: Was wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben, war die Frage nach der standardisierten Befragung der pädiatrischen Patienten im Rahmen des CFQ-R. Dazu haben wir alle Daten nachgereicht. Das wird im Rahmen eines standardisierten Interviews durchgeführt. Das haben wir alles, wie gesagt, mit der Stellungnahme eingereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Teupen:** Ja, fast. Ich habe eine Nachfrage an den Hersteller. Kritik war in der Nutzenbewertung, dass zu den Lebensqualitätsfragebögen keine Auswertungen präspezifiziert waren. Können Sie sagen, warum Sie das nicht gemacht haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Bönisch und Frau Schmitt. Herr Bönisch, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Es geht hier um einen neuen Lebensqualitätsfragebogen, diesen CFIQ-Fragebogen. Der ist im Rahmen der Studie zum ersten Mal zum Einsatz gekommen und soll erst noch validiert werden. Deshalb sind keine

weiteren Auswertungen präspezifiziert gewesen, weil es sich dabei um einen neuen, noch nicht etablierten Fragebogen handelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Frau Schmitt.

**Frau Schmitt (Vertex Pharmaceuticals):** Im Prinzip hat es Herr Bönisch schon gesagt. Die CFQ-R-Analysen waren präspezifiziert, nur die CFIQ-Analysen nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schmitt. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fleischer von der Fb-Med, bitte

**Herr Fleischer:** Weil der BMI gerade aufgekommen ist: Dazu habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Könnten Sie bitte noch Analysen hinsichtlich der Veränderung des BMI-Z für alle eingeschlossenen Patienten und gesondert noch einmal für die Erwachsenen, von denen wir gerade gehört haben, dass der BMI da auch wichtig ist, nachreichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU, geht das noch? – Frau Schmitt, bitte.

**Frau Schmitt (Vertex Pharmaceuticals):** Der BMI-Z-Score ist für Patienten unter 20 Jahre definiert. Daher haben wir das auch nur für Patienten bis 20 Jahre ausgewertet. Der Sinn darin ist, dass man, wenn man Patienten unter 20 poolt, die alle noch im Wachstum sind, einen vergleichbaren BMI hat, daher diese Auswertung. Es wird schwierig, das für alle Patienten oder für erwachsene Patienten auszurechnen, weil das für jüngere definiert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schmitt. – Herr Fleischer, bitte.

**Herr Fleischer:** Beim BMI geht zum Beispiel auch die Gewichtszunahme ein. Das ist mit 20 Jahren noch nicht abgeschlossen. Das würde dann beim BMI-Z berücksichtigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schmitt, bitte.

**Frau Schmitt (Vertex Pharmaceuticals):** Wir können noch einmal ein Follow-up machen. Aber ohne Definition ist es schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Fleischer, sonstige Anforderungen von der Fb-Med?

**Herr Fleischer:** Zum BMI erst einmal nicht. Eine spätere Frage kommt noch. Der Experte meldet sich gerade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bönisch hat sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Kurz ergänzend zu dem von Frau Schmitt bereits Gesagten: Der BMI-Z-Score ist für erwachsene Patienten nicht vorgesehen, und deshalb haben wir den nicht nachgereicht. Aber wie Frau Schmitt sagte, können wir das noch einmal prüfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schwarz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (DGP):** Ich wollte bestätigen, dass der BMI-Z-Score bei den Erwachsenen keine Rolle spielt, der wird nicht angewandt, natürlich die Gewichtszunahmen, aber BMI-Z-Score ist etwas im pädiatrischen Bereich, aber ich verstehe, was Herr Fleischer meinte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwarz. – Herr Telchow von der KBV, bitte.

**Herr Telchow:** Ich habe eine Frage zu den Exazerbationen. Da haben wir üblicherweise die Operationalisierung der schweren Operationen über die Hospitalisierung. Wir haben hier zusätzlich die Operationalisierung nach der IV-Antibiotikagabe. Ich möchte gerne von den

Klinikern wissen, ob das eine sinnvolle Operationalisierung für Exazerbationen ist und wie Sie das im Vergleich zu den Hospitalisierungen einschätzen würden. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schwarz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (DGP):** Die Unterscheidung macht deshalb Sinn, weil man intravenöse Therapie einerseits stationär und andererseits auch ambulant durchführen kann. Das zum Hintergrund. Die, die hospitalisiert sind, sind die schwereren Exazerbationen, die stationär behandelt werden. So muss man das unterscheiden. Von daher ist dieser Unterschied mit Sicherheit gut und relevant, weil das die tägliche Arbeit, die wir machen, widerspiegelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schwarz. – Herr Telchow, ist die Frage beantwortet?

**Herr Telchow:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fleischer hat sich noch einmal gemeldet. Bitte schön.

**Herr Fleischer:** Ich habe eine andere Frage hinsichtlich des Einschlusskriteriums stabile zystische Fibrose. Mich interessiert, wie die stabile zystische Fibrose definiert war und warum nur Patienten und Patientinnen mit einer stabilen zystischen Fibrose eingeschlossen waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte antworten? – Herr Bönisch, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Das ist ein Einschlusskriterium, das wir auch in den anderen bisher bewerteten Modulatorstudien so hatten. Es geht darum, einen Vergleich der beiden zu vergleichenden Therapien gewährleisten zu können, ohne zu viele Confounding Factors, ohne zu viele Störfaktoren. Wenn ein Patient eingeschlossen ist, der gerade mitten in einer Exazerbation ist, ist das etwas, was den Therapieeffekt der Modulatoren oder den gemessenen Effekt beeinflussen würde und deshalb dieses Einschlusskriterium.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Herr Fleischer, Nachfrage?

**Herr Fleischer:** Ich habe eine Anschlussfrage an die klinischen Experten. Gibt es so eine Differenzierung? Macht es aus klinischer Sicht Sinn? Wie sehen die Zahlen, der Anteil der Patienten, die eher stabil oder nicht stabil sind, aus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schwarz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (DGP):** Ich wollte das Gleiche sagen, was Herr Bönisch gesagt hat. Es macht definitiv Sinn. Deshalb sind diese Endpunkte auch untersucht worden. Man möchte eine Reduktion der Infektionen haben. Da die Infektionen nach wie vor auftreten, will man in so einer Phase den Patienten nicht einschließen. Das gilt, ehrlich gesagt, für alle Studien, die wir bei Mukoviszidose machen. Das würde ich mir nicht anders wünschen, weil sonst die Ausgangswerte nicht vergleichbar sind. Die Erkrankung ist sehr heterogen. Wenn man da nicht eine Stabilität hat, auf Gewicht und auf die Lungenfunktion und ohne Effekt bezogen – – Das ist die Mindestvoraussetzung, die wir uns wünschen, um es irgendwie vergleichbar zu machen. Da ist es sehr gut, dass es diesen Parameter gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwarz. – Frau Professor Fabricius, ich nehme an, das ist bei Ihnen genauso?

**Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP):** Das ist genauso. Akute Infektionen, akute Hämoptysen schließt es aus. Alles, was in den letzten vier bis sechs Wochen zu einer akuten Verschlechterung geführt hat, muss man als Exazerbation der Krankheit werten, und das wäre dann kein sinnvoller Zeitraum für den Einschluss in eine Medikamentenstudie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Fabricius. – Herr Fleischer, ist die Frage beantwortet?

**Herr Fleischer:** Vielen Dank, ja.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker zu der Operationalisierung der schweren Exazerbationen. Ist eine IV-Antibiotikagabe aus Ihrer Sicht eine Behandlung einer schweren Exazerbation oder wie klassifizieren Sie das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Schwarz und Frau Professor Fabricius.

**Herr Prof. Dr. Schwarz (DGP):** Das, dachte ich, hätte ich versucht, auszudrücken. Intravenöse Therapien sind die schwereren Therapien. Früher hat man es prophylaktisch gegeben. Davon ist man schon seit Jahren weg. Es gibt vielleicht noch eine kleine Gruppe, bei denen man versucht, schon mit Beginn von wenigen Symptomen IV zu geben. Da ist es dann vielleicht keine schwere Exazerbation. Aber ansonsten sind das Behandlungen eher von schweren Exazerbationen. Noch schwerer ist es dann, wenn der Patient auch noch stationär ist. Es ist die Abstufung zwischen ambulant IV oder stationär. Aber es sind eher schwere Infektionen.

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

**Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP):** Ich möchte noch anfügen, dass ein Pseudomonas-Erstnachweis unabhängig von den klinischen Symptomen zumindest eine orale und inhalative antibiotische Eradikationstherapie oder den Versuch einer Eradikation nach sich zieht. Wenn es noch klinische Hinweise gibt, dass es sich wirklich um eine Infektion handelt, die klinisch relevant ist, dann machen wir nach wie vor eine IV-Therapie, oder auch bei Non-Adhärenz oder Non-Compliance, wenn wir den Eindruck haben, das funktioniert zu Hause sowieso nicht, kann das bei uns durchaus eine stationäre Aufnahme mit einer IV-antibiotischen Therapie im Rahmen einer Eradikation nach sich ziehen. Das muss man sich anschauen. Es ist nicht immer automatisch in der Pädiatrie eine schwere Exazerbation. Bestimmte Erstnachweise sind durchaus mit einer IV-Therapie assoziiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Fabricius. – Herr Dr. Bönisch vom pU dazu, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Ich stimme den Vorrednern komplett zu. Wichtig ist, im Rahmen der Studie haben wir analysiert, welche Exazerbationen zu einer IV-Therapiegabe führten. Diese Exazerbationen waren als Morbiditätsendpunkt anhand dessen definiert, dass vier von zwölf Kriterien erfüllt sein mussten. Das heißt, zusätzlich zu diesen IV-Behandlungen, die aufgrund einer Exazerbation erfolgen, gibt es noch weitere IV-Behandlungen, die auch reduziert werden sollten, weil sie sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Wir haben in einer separaten Analyse gezeigt, dass in der Studie 102 insgesamt statistisch signifikant weniger IV-Antibiosen im Alyftrek-Arm durchgeführt worden sind, verglichen mit dem Kaftrio-Arm. Aber explizit noch einmal: Wir müssen unterscheiden zwischen IV-Therapien insgesamt. Das sind mehr als die Exazerbationen, die mit IV behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

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

**Herr Fleischer:** Da die pulmonalen Exazerbationen und die erforderliche Antibiotikagabe gerade aufgekommen sind, noch eine Rückfrage dazu: IV-Antibiotika werden auch im Krankenhaus gegeben und daher überschneiden sich die Endpunkte etwas. Dazu eine Frage an den pU: Könnten eventuell noch Auswertungen inklusive Effektschätzer hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation nachgereicht werden, die eine Hospitalisierung oder eine IV-Antibiotikagabe erforderlich machten, dass man die voneinander trennt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU? – Frau Schmitt, bitte.

**Frau Schmitt (Vertex Pharmaceuticals):** Meinten Sie distinkte Gruppen, entweder IV und Nichthospitalisierung oder Hospitalisierung und nicht IV oder beides? Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fleischer, bitte.

**Herr Fleischer:** Zum Beispiel berichten Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme Raten, die das gesondert mit dieser Oder-Verknüpfung berichten. Da haben wir aber leider keinen Effektschätzer. Wenn wir Effektschätzer hätten und auch hinsichtlich der Patienten mit mindestens einem Ereignis jeweils.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schmitt, ist das klar?

**Frau Schmitt (Vertex Pharmaceuticals):** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Schütt von der GKV, bitte.

**Frau Dr. Schütt:** Ich habe eine Nachfrage zur Häufigkeit der Genmutationen, die in den Studien nicht untersucht wurden, aber unter das Anwendungsgebiet fallen. Haben Sie Zahlen, Ideen oder Daten dazu, wie häufig diese Mutationen in Deutschland in der Versorgung vorkommen, vielleicht gepoolt, wahrscheinlich nicht nach den einzelnen Genmutationen aufgetrennt, aber gibt es irgendwelche Daten? Das interessiert mich. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schütt. – Wer hat eine Vorstellung dazu? – Herr Dr. Bönisch, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Wir haben das mit der Registeranfrage, die der Epidemiologie, die wir eingereicht haben, zugrunde liegt, abgefragt. Wir haben insgesamt drei Populationen abgefragt, einerseits die Patienten mit F5 nach der Minimalfunktionsmutation, bei denen wir beispielsweise diese Reduktion der IV-PEx gesehen haben. Dann haben wir separat die Anzahl der Patienten, die in der Studie 103 eingeschlossen waren, abgefragt, die eine Mutation tragen, und die Patienten, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind, aber nicht in der Studie eingeschlossen waren. Das war mit Abstand die kleinste Gruppe. Das müsste in der Größenordnung von 10 Prozent der Patienten gewesen sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Frau Schütt, ist das okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Schütt:** Das ist okay. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Herr Dr. Stemmer, ich gebe Ihnen noch einmal das Wort für eine Zusammenfassung. Bitte schön.

**Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals):** Vielen Dank, die Gelegenheit werde ich gerne wahrnehmen. – Vielen Dank für die heutige Diskussion. Deutlich wurde der besondere Stellenwert, den Alyftrek bereits jetzt besitzt. Es ist erst sehr kurz auf dem Markt. Dazu tragen neben der höheren Wirksamkeit auch Aspekte bei, die bisher formal bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden, allen voran die längere Halbwertszeit, die sich in der geringen Pillenlast und vor allem einer höheren Adhärenz der Patienten äußert. Formal wichtig für die Nutzenbewertung sind die Vorteile bei der CFTR-Funktion, vor allem das Erreichen eines unteren Schwellenwertes und die Vorteile, die wir gerade bei IV-PEx und bei den infektiösen PEx beschrieben und diskutiert haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Stemmer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an unsere beiden klinischen Experten, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen einen schönen Resttag. An diejenigen, die wir nicht mehr sehen, schönen

Advent, frohe Weihnachten, gutes neues Jahr, und im nächsten Jahr sehen wir uns wieder.  
Damit ist diese Anhörung beendet. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:06 Uhr