

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ivacaftor (nAWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2015  
von 16.10 Uhr bis 16.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Francot

Herr Dr. Peceny

Herr Dr. von Poblitzki

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

Frau Orben

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Neues Anwendungsgebiet Ivacaftor, Orphan-Bewertung. Wir sind im Stellungnahmeverfahren. Grundlage des heutigen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung ist die vom G-BA erstellte Dossierbewertung vom 01. Dezember 2014.

Ich muss um Entschuldigung für die Wartezeit und für die eingangs etwas laute Atmosphäre hier bitten. Aber dies ist jetzt, glaube ich, die sechste Anhörung, die wir heute durchführen. Da war eine Phase nötig, in der man sich im Rahmen von Übersprunghandlungen oder Gott weiß was eine gewisse Erleichterung verschaffen musste. Das war sicherlich hilfreich, sodass wir jetzt alle wieder gut gelaunt, frisch und aufnahmebereit hier sitzen.

Wir müssen uns heute in dieser Anhörung schwerpunktmäßig mit der Frage beschäftigen: Welche Relevanz haben die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen hinsichtlich der Verlängerung der Zulassungsstudie für die von uns anzustellende Bewertung? Dann müssen wir uns mit der Fragestellung beschäftigen: Wie verhält es sich mit den nicht bei allen Genmutationen gleichen Wertungen, und wie kann die Durchführung einer exakten und validen Testung der genauen Genmutation in der Versorgungsrealität erfolgen? Das sind für mich Fragen, die nach dem, was im Stellungnahmeverfahren hier auf den Tisch gekommen ist, im Vordergrund stehen.

Ich muss der guten Ordnung halber auch die Anwesenheit feststellen. Wir begrüßen Herrn Francot von Vertex, Herrn Dr. Peceny und Herrn Dr. von Poblitzki, ebenfalls von Vertex – Sie fordern mich mit den Namen richtig heraus; diese Herausforderung begleitet uns seit heute Morgen 9 Uhr – sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch.

Mein Vorschlag wäre, dass Sie uns eine kurze Einführung geben, in der Sie bitte nicht die komplette Stellungnahme wiederholen, sondern nur die aus Ihrer Sicht relevanten Punkte erwähnen. Der guten Ordnung halber sei noch gesagt: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen und gegebenenfalls den Namen des Unternehmens bzw. wie im Fall von Frau Orben und Herrn Rasch den Verband, damit wir das entsprechend protokollieren können. Wer von Ihnen möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Francot.

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** Vielen Dank. – Ganz kurz eine Einführung. Das ist jetzt das zweite Mal, dass wir uns zu einer Anhörung zum Thema Ivacaftor treffen. Die letzte Anhörung fand auch im Januar, im Januar vor zwei Jahren, statt. Damals hatte Vertex die EMA-Zulassung für Ivacaftor erhalten für die Behandlung von CF-Patienten mit einer G551D-Mutation, sechs Jahre oder älter. Letzten Sommer, im Juli 2014, haben wir die EMA-Zulassung für acht weitere Genmutationen erhalten.

Bekanntermaßen ist zystische Fibrose oder Mukoviszidose eine ernsthafte, eine seltene Erkrankung, die einen großen Impact hat auf Betroffene, besonders natürlich auf Patienten, aber nicht nur auf Patienten, sondern auch auf weitere Verwandte. Weil oft Kinder oder Jugendliche unter dieser Erkrankung leiden, sind natürlich auch Eltern oder Geschwister sehr betroffen.

Ivacaftor ist das erste Medikament, das die Ursache dieser Erkrankung statt Symptome behandelt. Bis jetzt gibt es ungefähr 160 Patienten in Deutschland mit dieser G551D-Mutation, sechs Jahre oder älter. Nach unserer Einschätzung werden aktuell ungefähr 90 Prozent dieser Patienten mit Ivacaftor behandelt. Die Rückmeldungen sind eigentlich überwiegend positiv. Die Patienten haben verbesserte Lungenfunktion, es gibt weniger Exazerbationen und dadurch auch weniger Krankenhausaufenthalte. Diese Patienten gewinnen also an Lebensqualität.

Die Prävalenz dieser acht weiteren Genmutationen ist in Deutschland recht niedrig. Wir waren auch im Kontakt mit dem Mukoviszidose Institut. Soweit uns bekannt ist, gibt es in Deutschland ungefähr elf Patienten mit diesen acht weiteren Genmutationen. – Für eine weitere Einführung möchte ich gern Herrn Dr. Peceny das Wort geben.

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Es sind mittlerweile über 1.900 Mutationen des CFTR-Gens bekannt, wenige davon treten ziemlich häufig auf, ganz viele davon extrem selten. Um das in der Übersicht besser fassbar zu machen, hat man die CFTR-Mutationen in sechs Klassen eingeteilt, basierend auf ihren funktionellen Auswirkungen. Wir sprechen hier heute über die Klasse 3 in dieser Einteilung. Das sind die sogenannten Gating-Mutationen. Gating-Mutationen sind dadurch gekennzeichnet, dass eigentlich eine ziemlich normale Anzahl von CFTR-Proteinen – das sind Chlorid-Ionenkanäle – in den Zelloberflächen vorhanden ist, dass aber weniger als 10 Prozent eine normale CFTR-Funktion aufweisen. Das kann man ganz gut im Labor messen. Bei Gating-Mutationen ist das Protein, der Kanal, grob gesagt, geschlossen. Bei diesem Kanal – Gate heißt Tor –, ist das Tor zu Ivacaftor kann dieses Tor öffnen.

Die G551D-Mutation, die Erstindikation von Kalydeco®, weist über 80 Prozent der Patienten aus, die von Gating-Mutationen betroffen sind. Die anderen Gating-Mutationen sind viel seltener als G551D. Weltweit um die 20 Prozent aller Gating-Mutationen umfassen die Mutationen, die unsere Neuindikation ausmachen. In Deutschland sind das sogar weniger als 10 Prozent der Patienten mit Gating-Mutationen. Warum erzähle ich das Ganze? Die Studie, über die wir jetzt heute sprechen, war wesentlich kürzer als die ursprüngliche Zulassungsstudie. Sie lief nur acht Wochen. Das lag daran, dass man aufgrund der Klasseneinteilung der gemeinsamen Merkmale dieser Patienten sehr gut voraussehen konnte, dass Ivacaftor, wenn es wirkt, schon nach einem sehr kurzen Zeitraum wirken wird und der Effekt nach allem, was man bis dahin gewusst hat, von Dauer sein wird.

Wir hatten im Dossier die Ergebnisse des ersten Teils der Studie vorgelegt, acht Wochen randomisierte Phase. Wir haben jetzt die Ergebnisse der Open-Label-Verlängerung nachgereicht. Diese illustrieren, dass der Effekt, wie man das vermutet hat, sehr schön bestehen bleibt. Die FEV wird bei den Patienten, die 24 Wochen lang mit Ivacaftor behandelt wurden, sogar noch einen Tick besser. Körpergewicht, also Body-Mass-Index, und Lebensqualität blieben komplett auf gleich hohem Niveau erhalten, und die Exazerbationen gingen in der Folge im Vergleich zum ersten Teil der Studie tatsächlich numerisch deutlich zurück. So hätte man das angesichts der ursprünglichen Zulassungsstudie auch vermutet. Daran kann man, wenn man sich die Exazerbationskurven ansieht, auch prima sehen, dass innerhalb der ersten acht Wochen noch gar kein großer Unterschied gegenüber Placebo besteht, weil der Körper nicht so schnell von null auf hundert umstellen kann und weil durch die Mobilisation des Schleims Bakterien, die irgendwo in der Lunge festgesetzt und abgekapselt waren, mobilisiert werden. Aber nach einem Verlauf von ungefähr zwei, drei Monaten tritt eine deutliche Schere gegenüber Placebo auf. Jetzt hatten wir zwar keine randomisierte Phase mit Placebovergleich. Aber wenn man die Zahlen der Exazerbationen betrachtet, dann kann man sagen, dass sie deutlich niedriger liegen als im ersten Teil der Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen, Anmerkungen, Beschwerden, Hinweise? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Sie würden jetzt also den statistisch nicht signifikanten Unterschied bei den Exazerbationen in den ersten acht Wochen darauf zurückführen, dass es eben eine zu kurze Behandlungsdauer war?

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Genau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Keine weiteren Fragen? – Das ist normalerweise ein gutes Zeichen. Bitte schön, Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Noch eine Anmerkung. Sie hatten jetzt praktisch Patienten mit FEV kleiner 40 Prozent ausgeschlossen. Außerdem hatten Sie auch die hypertone Kochsalzlösung, die in Deutschland doch üblicherweise zum Einsatz kommt, ausgeschlossen. Hinsichtlich der Frage, wie mit Patienten mit einer schweren Lungenerkrankung zu verfahren ist, kann man dementsprechend keine Aussage treffen. Mich würde interessieren, warum Sie die Kochsalzlösung ausgeschlossen hatten.

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Vielen Dank für die Fragen. Hypertone Kochsalzlösung war in dieser Studie auch vor dem Hintergrund ausgeschlossen, dass die hypertone Kochsalzlösung in Amerika keine Zulassung bei der Behandlung von CF hat. Es ist allerdings so, dass in zukünftigen Studien von Vertex, zum Beispiel in der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationsstudie, hypertone Kochsalzlösung nicht mehr ausgeschlossen ist. Diese wird in Zukunft in den Studien dabei sein. Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Ivacaftor hat.

In der Nutzenbewertung stand, dass in der randomisierten Phase die Verwendung von hypertoner Kochsalzlösung ausgeschlossen war. Um das noch einmal klarzustellen: Es war auch in der Open-Label-Phase keine hypertone Kochsalzlösung erlaubt; denn sonst hätte man vielleicht denken können, dass der nochmalige Zugewinn an FEV an der Hinzugabe von hypertoner Kochsalzlösung gelegen hätte. Dem war nicht so. Sie war über den ganzen Studienverlauf hinweg ausgeschlossen.

Jetzt habe ich doch tatsächlich die zweite Frage vergessen. Können Sie mir einen Tipp geben?

**Herr Dr. Nell:** Ich hatte noch nach den Patienten mit FEV kleiner 40 Prozent gefragt.

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Danke. – Wir haben keine Daten zu Gating-Mutationspatienten mit FEV unter 40 Prozent. Es ist aber so, dass diese Schwelle von 40 Prozent in allen Studien über zystische Fibrose, also auch in Studien über alle anderen Produkte, die bei zystischer Fibrose zugelassen sind, immer die Schwelle zum Einschluss ist. Denn ein Patient mit FEV unter 40 Prozent einer Normalfunktion ist ein schwer beeinträchtigter Patient mit vielen Begleiterkrankungen, vielen Hospitalisationen. Manche davon bewegen sich auf eine Lungentransplantation zu. Das sind üblicherweise nicht die Patienten, mit denen man klinische Studien macht, weil man damit viel zu viele Confounder-Effekte hineinbringt.

Bei der Indikation im Falle von G551D-Patienten, die wir seit zwei Jahren haben, gibt es mittlerweile relativ gut aufbereitete Daten von Named-Patient-Programmen aus vielen Ländern, auch aus Deutschland – es gibt unter anderem eine Publikation von Professor Hebestreit aus Würzburg –, die unisono konsistent darlegen, dass der Effekt durchaus vergleichbar ist mit dem bei Patienten mit FEV über 40 Prozent. Es gibt ganz eindrückliche Berichte, wonach Patienten, sprichwörtlich gesagt, von der Lungentransplantationsliste kommen, weil sich ihr Zustand noch mal stark verbessert hat. Also, die Effekte sind, was den relativen Zugewinn an FEV angeht, absolut vergleichbar, sogar mindestens vergleichbar. In der Regel sind die Werte in diesen Publikationen relativ sogar noch ein bisschen besser.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das hinreichend beantwortet, Herr Nell? – Ja. Die Kochsalzgeschichte hatten wir schon einmal. Darüber haben wir schon beim letzten Mal lange diskutiert. Insofern habe ich das noch in Erinnerung. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Diese Zulassungserweiterung bezieht sich ja jetzt auf acht weitere Genmutationen, wie Sie eben ausgeführt haben. Mit Blick auf die Praxis: Werden die jetzt standardmäßig getestet, und

wie finde ich als Arzt heraus, dass es diese spezielle Genmutation ist, sodass ich das Medikament anwenden kann?

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Die Diagnostikleitlinien zur Mukoviszidose haben schon vor unserer Therapie besagt, die Genetik sei zu testen. Deswegen sind auch so viele Genotypen im Mukoviszidose-Register in Deutschland registriert. Dies hat nicht nur die jetzt hinzugekommene therapeutische Bedeutung, weil man einen Teil dieser Patienten tatsächlich spezifisch behandeln kann, sondern auch prognostische und epidemiologische Bedeutung. Die Leitlinien sagen unabhängig von unseren Therapien, dass die Mutationen möglichst auf beiden Allelen abzuklären sind.

**Frau Bickel:** Noch eine weitere Frage, weil Sie jetzt gerade die prognostischen Eigenschaften angesprochen haben. Wie sind die bei diesen verschiedenen Genmutationen? Wie würde man da die prognostischen Merkmale der Patienten klassifizieren?

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Prognostik bei den Gating-Mutationen ist relativ schlecht vergleichbar mit der häufigsten Konstellation, den F508del homozygoten Patienten. Die CFTR-Funktion liegt bei den Patienten mit Gating-Mutationen unter 10 Prozent einer Normalfunktion. Das ist nahezu so schlecht, wie es sein kann. Schlimmer ist nur die sogenannte Klasse 1 in der Klassifikation. Das ist die Klasse, wo das Protein gar nicht gebildet wird. Dann gibt es eine Klasse 2. Da wird das Protein zwar gebildet, erreicht aber in den meisten Fällen nicht intakt die Zelloberfläche.

Anhand eines Vergleichs der Registerdaten kann man relativ gut erkennen – in Amerika zum Beispiel sind sehr viele Patienten im Register, weil ein bevölkerungsreiches Land auch viele Mukoviszidose-Patienten hat –, dass sich die Abnahme des FEV<sub>1</sub>, der Lungenfunktion, über die Jahre bei diesen Gating-Mutationen so schlecht entwickelt wie bei der häufigsten Mutation F508del. Leichter betroffen – damit wären wir bei der prognostischen Bedeutung von der positiven Seite aus gesehen – sind zum Beispiel die Klassen 4 und 5. Das sind Mutationen teilweise mit Restfunktion. Dort liegt die CFTR-Funktion bei 20, 30 oder 40 Prozent einer Normalfunktion, was üblicherweise zu einer höheren Lebenserwartung führen würde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Damit ist die Frage nach der Testung auch ohne Anwesenheit eines Praktikers aus der Versorgung, glaube ich, hinlänglich beantwortet. Weitere Fragen? – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich schließe an die Frage von Frau Bickel zu den acht Wochen Studiendauer an. Ist diese Dauer der Tatsache geschuldet, dass Sie wegen der Crossover-Patienten sparen und entsprechend dann eben nur acht Wochen therapieren wollten, um sozusagen die Wash-out-Phase und entsprechend die Crossover-Phase kurz zu halten? Denn in der Erststudie waren es ja 24 Wochen, und da konnte man bei der pneumonalen Exazerbation Unterschiede im Vergleich zu Placebo sehen. Und hier war es eben nicht so, dass, wie Sie gesagt haben, die Effekte später kommen. Warum hat man denn nicht, obwohl man schon die Erststudie und deren Ergebnisse kannte, ursprünglich länger geplant, um dann auch die Effekte nachweisen zu können, die potenziell hier auftreten könnten?

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Letzten Endes ist eine Studienplanung in solch einem Kollektiv irgendwo auch von der Zahl der Patienten, die zur Verfügung stehen, abhängig. Es gibt auf der ganzen Welt nur wenige hundert Patienten mit diesen Gating-Mutationen. In Deutschland gibt es zehn davon. Da kann man kaum noch eine Studie aufsetzen in einem einzigen Land. Sie wurde in Deutschland gar nicht durchgeführt, allein deswegen, weil wir so wenige dieser Patienten haben. Letzten Endes waren alle klinischen und In-vitro-Parameter dermaßen vergleichbar mit der G551D-Mutation, dass man gesagt hat: Im Grunde genommen gibt es keine direkte Erfordernis, das rando-

misiert über einen so langen Zeitraum zu erfassen, wobei man sehr genau voraussagen kann, was herauskommen wird. Man hat sich ja immerhin bei der Hälfte des Kollektivs im Rahmen der Open-Label-Verlängerung 24 Wochen Ivacaftor angeguckt. Und alle Patienten, die da jetzt im Rahmen der Studie beteiligt waren, hatten auch die Option, weiter in die Studie Nr. 112 überzutreten, um einen jahrelangen Verlauf illustrieren zu können. Da haben wir aber noch keine Ergebnisse.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sie hatten insgesamt 39 Patienten, oder?

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** 39 Patienten waren drin, wobei – wie erwähnt – es sich um ein Crossover-Design gehandelt hat. Es gab also eine Behandlungssequenz mit 20 Patienten und eine andere mit 19. Diese haben dann nach der Hälfte eine Wash-out-Periode durchgemacht und die Therapie gewechselt, um auch die statistische Power dieser Studie und die Nachweiskraft zu erhöhen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann aus Ihrer Sicht vielleicht noch mal kurz zwei oder drei Sätze – man muss ja nicht alles dreimal sagen –, in denen zusammengefasst ist, was wir hier erörtert haben. Die Punkte sind, glaube ich, relativ einfach zusammenzufassen. Wer möchte noch mal? – Bitte.

**Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals):** Ich fasse noch mal zusammen. Ivacaftor ist bis heute immer noch das erste Medikament einer neuartigen Medikamentenklasse, der sogenannten CFTR-Modulatoren, das anders als bisherige Behandlungsoptionen nicht symptomatisch wirkt, sondern an der pathophysiologischen Ursache, nämlich an dem defekten Protein selbst, ansetzt und da die Funktion korrigiert und dadurch zu Effekten führt, die man eigentlich in dieser Form bisher nicht erreichen konnte. Mit Ivacaftor hat man eine systemische Medikation zur Verfügung, die jetzt nicht nur auf die Lungenfunktion wirkt, sondern auch auf das Körpergewicht. Was uns bei Vertex eigentlich jeden Tag neu motiviert, ist, dass diese Behandlungseffekte so anhaltend sind, dass es tatsächlich in diesem Fall möglich ist, das Leben der G551D-Patienten und sehr wahrscheinlich dann auch der Gating-Mutationspatienten positiv zu verändern. Das macht uns den Arbeitsalltag leichter. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Zusammenfassung. Die Erleichterung des Arbeitsalltags, von der Sie sprachen, will ich jetzt nicht kommentieren. Ich will da gar nicht zynisch werden. Wenn ich jetzt sagen würde, wir werden das Unsere tun, um Ihnen den Arbeitsalltag noch leichter zu machen, wäre das ja möglicherweise präjudizierend, und das will niemand hier an dieser Stelle.

Danke, dass Sie diese wenn auch kurze, aber aus meiner Sicht doch wichtige Diskussion mit uns geführt haben. Wir führen das Verfahren jetzt durch und werden dann eben die Dinge zu bewerten haben, die im Stellungnahmeverfahren vorgetragen worden sind. Danke, dass Sie da waren. In einem halben Jahr oder Dreivierteljahr sind wir dann mit der nächsten Zulassungserweiterung oder mit dem nächsten neuen Anwendungsgebiet wieder da. – Danke.

Wir unterbrechen jetzt fünf Minuten. Dann machen wir mit der nächsten Anhörung weiter.

Schluss der Anhörung: 16.34 Uhr