

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 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

(Der Wechsel bei der Sitzordnung einiger Teilnehmer wird vorgenommen)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht können Sie sofort auf die eingangs gestellte Frage eingehen, wieso es da keine direkt vergleichende Studie gibt. Die Ergebnisse basieren auf einer einarmigen Studie. Es wird möglicherweise mit den Limitationen für Kinderstudien zu tun haben. Das ist eine Frage, die ich eben eingangs schon angesprochen hatte, wobei wir das eben schon hinreichend diskutiert haben: FEV1 als patientenrelevanter Endpunkt ist, glaube ich, durch. Daher das sind die Fragestellungen, die uns hier interessieren. Bitte schön.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Professor Hecken. – Wenn wir über das Kalydeco reden und wie es in der Regel mit der Entwicklung von Medikamenten geht, so kann man sagen: Man fängt erst bei einer bestimmten Patientengruppe an, besonders bei älteren Patienten. Wenn es dann ausreichend Daten und Erfahrungen zur Wirksamkeit und zur Sicherheit gibt, entwickelt man so ein Präparat weiter für kleinere bzw. jüngere Patienten – auch tatsächlich für kleinere Patienten. Es passt eigentlich auch ein bisschen in den Beschluss, den der G-BA letztes Jahr gefasst hat zum Thema „Neugeborenencreening für Mukoviszidosen“, das ab April dieses Jahres flächendeckend in Deutschland eingeführt wird und in dem der G-BA eigentlich anerkannt hat, wie wichtig es ist, dass eine Erkrankung frühzeitig diagnostiziert wird und dass natürlich auch Zusammenhänge mit einer frühzeitigen Intervention in so einer ernsthaften Erkrankung wie Mukoviszidose – –

Bei Kalydeco sind wir an so einem Punkt, wo wir die Zulassung von der EMA für Patienten im Alter von zwei bis fünf Jahren erhalten haben, sprich: Kalydeco ist jetzt zugelassen für Patienten ab zwei Jahren und älter. Wir sehen auch bei diesen Patienten – da reden wir natürlich über ganz junge Kinder und über Kinder, die wieder in die Schule gehen können und die unbesorgter zu Kindern bzw. zu Jugendlichen heranwachsen können. Das ist natürlich bei einer frühzeitigen Intervention von so einem Präparat wie Kalydeco ganz, ganz wichtig. Mit dieser frühzeitigen Intervention vermeidet man bzw. kann man vorbeugen, dass ein Langzeitschaden des Lungengewebes entsteht.

Bei der zweiten Indikationserweiterung, der R117H-Mutation, ist das anders. Das ist zugelassen für Patienten im Alter von 18 Jahren und älter. Bei Patienten dieser R117H-Mutation belegen die Studiendaten, dass diese Patienten nach Behandlung eine verbesserte Lungenfunktion haben und damit auch von einer verbesserten Lebensqualität profitieren.

Zur Zusammenfassung der klinischen Daten für diese beide Indikationserweiterungen möchte ich – Herr Professor Hecken, Ihr Einverständnis vorausgesetzt – das Wort an Herrn Dr. Warger übergeben.

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

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ich möchte zusammenfassen: Wir haben zwei Indikationserweiterungen von Ivacaftor erhalten. Wir haben dazu zwei Dossiers eingereicht. Das wurde in *eine* Nutzenbewertung zusammengefasst und ist jetzt *ein* Verfahren. Ivacaftor wurde im Jahr 2012 zugelassen für Patienten ab sechs Jahren mit Gatingmutationen. Das betrifft hauptsächlich die Mutation G551D und acht weitere Mutationen. In Deutschland kommen für die Therapie aktuell ein bisschen weniger als 200 Patienten infrage.

Was ist jetzt neu? Neu ist die Zulassung für Kleinkinder ab zwei Jahren – ein Kleinkind ist zwei bis fünf Jahre alt, so auch die Studie – mit den gleichen neuen Gatingmutationen. Es ist davon auszugehen dass wir den gleichen Zusatznutzen bei den Kleinkindern sehen wie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Das betrifft in Deutschland unserer Schätzung nach 16 Patienten. Diese Studien sind schwierig zu machen, weil die Patientenpopulation sehr selten ist. Wir haben deswegen eine

nichtvergleichende Studie gemacht. Ich habe Ihre Frage aufgeschrieben, Herr Hecken, und komme gleich darauf zu sprechen.

Was für einen Nutzen haben wir in dieser einarmigen Studie gesehen? Zunächst ist es wichtig, zu sagen, dass alle Patienten außer einem gemessen an den Leitenzym für die Pankreasinsuffizienz auch eine schwere Bauchspeicheldrüseninsuffizienz hatten. Das ist für diese Mukoviszidosepatienten typisch. Bereits ca. 85 Prozent haben Bauchspeicheldrüseninsuffizienz ab zwei Monaten. In unserer Studie waren es knapp über 90 Prozent.

Was wir gesehen haben, war ein als signifikanter Anstieg im Vor-/Nachvergleich, also zur Baseline, zur Woche 24 bei den Kleinkindern in der fäkalen Elastase. Das wurde weltweit zum ersten Mal gezeigt. Das heißt: Wir machen mit der Ivacaftorthherapie die Idee möglich, dass es ein Zeitfenster mit einer Chance zur Pankreasrestauration gibt.

Zweiter Punkt. Damit assoziiert sind die Mangelernährung und der schlechte Ernährungsstatus der Kleinkinder. Wir messen es beispielsweise anhand vom Body-Mass-Index, BMI. Die Malnutrition ist Prädiktor für eine schlechte Lungenfunktion. Wenn Sie beispielsweise die Malnutrition bei Kindern ab drei Jahren signifikant verbessern, geht es denen im Alter von sechs Jahren hinsichtlich der Lungenfunktion auch besser. Das heißt: Mit der Zulassung ist eine noch frühere Intervention bei diesen Kindern mit Mukoviszidose zur Vermeidung und Verringerung der Krankheitsprogression und der strukturellen Schäden möglich.

Die zweite Indikationserweiterung ist etwas ganz anderes. Sie betrifft die R117H-Mutation, keine Gatingmutation. Das ist eine sogenannte Residual-Function-Mutation. Sie bringt noch eine gewisse Restfunktion bzw. Restaktivität. Hauptunterschied zu den Kindern, über die ich gesprochen habe, ist: Diese Patienten sind in der überwiegenden Mehrzahl bauchspeicheldrüseninsuffizient. Das heißt in der Praxis: Sie haben eher kein Untergewicht. Die Erkrankung hat einen verzögerten Verlauf. Es gibt Daten, die zeigen, dass der Verlauf die analoge Dynamik mit progressiver Verschlechterung entwickelt ab einem Patientenalter von 18 Jahren. Das heißt: Es ist um ungefähr eine Dekade verschoben. Das heißt aber nicht, dass es den Patienten dann besser geht. Sie sterben nicht mit 40 Jahren oder knapp unter 40 Jahren, sondern im Mittel mit 50 Jahren. In Deutschland haben wir unserer Einschätzung nach 44 Patienten mit R117H-Mutation, die volljährig sind. Das heißt: Es ist eine sehr seltene Mutation. Weniger als 1 Prozent aller Mukoviszidosepatienten, was auch eine seltene Erkrankung ist, kommen dafür überhaupt nur infrage.

Die Studie, die wir eingereicht haben, hat eine hohe Evidenz und ist eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie. Was ist der Nutzen für die Patienten? Wir können einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Lungenfunktionsverbesserung und einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität belegen. Über die Lebensqualität haben wir vorhin schon ein bisschen diskutiert. Die Bereiche oder Domänen sind voneinander unabhängig. Wir haben einen beträchtlichen Zusatznutzen belegt für die respiratorische Domäne, also alles, was mit Atmung zu tun hat, und dann auch in konkret anderen, lebensqualitätsdefinierenden Bereichen. Die sind alle für sich unabhängig. Das betrifft körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen und Essstörungen.

Zu guter Letzt – das haben wir in der Stellungnahme nicht eingereicht; das betrifft die R117H-Mutation – war in Europa die Zulassung im Vergleich zu den USA um ein Jahr verzögert. Es gibt jetzt bereits Real-Life-Daten bei über 60 Patienten in den USA. Sie wurden in einer mündlichen Präsentation publiziert. Sie bestätigen den Effekt, den wir in der an R117H-Mutationsstudie eben auch sehen, vollumfänglich. Das ist die GOAL-e2-Studie. – Vielen Dank. Ich freue mich im Weiteren auf die gemeinsame Diskussion und Ihre Fragen.

Ich würde jetzt gern auf Herrn Professor Heckens Frage eingehen, warum wir eine einarmige Studie gewählt haben. Die Frage hat die Zulassungsbehörden auch beschäftigt, und es war mit den Zulassungsbehörden auch so abgesprochen. Hauptkriterium ist die Machbarkeit einer Studie. Wir haben bei der Studie 10 Prozent der überhaupt verfügbaren Population eingeschlossen. Das ist für jemanden, der Studien durchführt, ein sehr, sehr hoher Wert, den Vertex durchgängig erreicht. Mit Kleinkindern Studien durchzuführen – nicht viele Zentren nehmen daran teil; Eltern wollen das teilweise nicht –, ist einfach sehr schwer.

Zweiter Punk. Es gibt Leitlinien, etwa die ICH-Guideline E11. Sie besagt – – Auf die wurde sich dann auch berufen; zum Beispiel kann man das im EPAR nachlesen. Wenn die Wirksamkeit für ältere Patienten bereits eindeutig belegt worden ist, reicht es, für Kinder noch die Sicherheit zu zeigen und dann bei der Wirksamkeit das darzulegen, was eben zu machen ist. Das haben wir hinsichtlich der fäkalen Elastase und des BMI auch getan. Es gab überhaupt keine Sicherheitsbedenken. Alles, was wir über die Substanz wissen, wurde voll bestätigt.

Vielleicht doch zu den 10 Prozent einige Worte: 10 Prozent einer verfügbaren Studienpopulation – das würde bedeuten, wenn wir jetzt über COPD sprächen, dass wir eine Studie mit 2 Millionen Patienten hätten. Rein theoretisch wäre es möglich gewesen, vielleicht etwas Placebokontrolliertes zu machen. Das hätte die Zulassung um ein halbes Jahr verzögert. Das wäre nicht im Sinne der Eltern und Patienten gewesen. Es gibt auch sogenannte Carry-over-Effekte von Placebo, die dann in den Verum-Arm übergehen, sodass man sich manchmal auch nicht ganz sicher ist, ob es jetzt von dem Vorherigen kommt oder von dem Verum.

Insgesamt waren die Daten ausreichend. Und ist natürlich klar, dass es schwierig ist, zu quantifizieren. Ein Vorher-Nachher-Vergleich ist möglich. Die Sachen, die wir angeschaut haben, waren alle positiv. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir wissen hier auch um die Limitationen, die an Kinderstudien generell zu stellen sind; das ist ganz klar. Wir hatten auch schon ein anderes Bewertungsverfahren, in dem in bestimmten lebensbedrohlichen Situationen die Fragestellung war: Kann man die Kinder überhaupt in einen Vergleichsarm randomisieren, oder ist das irgendwann mit den Grenzen der Ethik nicht mehr vereinbar?

Für mich ist noch von Interesse: Sie sprachen von einer Möglichkeit oder von einem Zeitfenster, das man jetzt hat, wenn man sehr früh mit der Therapie bei den kleinen Kindern beginnt, in dem auch noch die Chance der Pankreasrecreation bestünde. Das wäre für mich auch ein Gesichtspunkt – da müssten wir die Kliniker fragen –, bei dem ich sage: Wenn die jetzt hier einen Placeboarm oder was auch immer gemacht hätten und wenn es damit dieses Zeitfenster, wenn es denn tatsächlich besteht, verschlossen hätte, wäre das eine Betrachtungsweise, die man jenseits der allgemeinethischen Komponente als sachlich gewichtiges Momentum in die Bewertung einbeziehen könnte. Das wären für mich wirklich spannende Fragen: Gibt es dieses Zeitfenster? Wann ist das gegeben? Wie lange ist das? Welche Schlussfolgerungen muss man möglicherweise daraus ziehen? – Herr Dr. Riethmüller, bitte.

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Gibt es dieses Zeitfenster? – Da würde ich sagen: ja. Wie lang ist dieses Zeitfenster? – Keine Ahnung. Wir reden hier von drei bis vier Patienten pro Zentrum. Es ist extrem schwierig, da Daten zu sammeln.

Aber nur ein Beispiel aus der aus der letzten Vergangenheit: Ich habe einen zwölfjährigen Jungen mit tatsächlich ebendieser G551D-Mutation vom auswärtigen Zentrum überwiesen bekommen. Der Junge hatte leider schon eine fixierte Leberzirrhose. Das heißt: Hätte ich ihn entsprechend früher ther-

piert, bin ich fast davon überzeugt, dass die Leberzirrhose entweder nicht so eine Ausbildung gehabt hätte und/oder das dem Patienten deutlich mehr Zeit nach hinten heraus, was eine potenzielle Lebertransplantation angeht, beschert hätte. Aber wie gesagt: Daten zu eruieren in dem Fall ist natürlich extrem schwierig.

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

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ich wollte noch erwähnen, dass wir jetzt gerade eine Studie mit Babys, also mit Null- und Einjährigen mit Mukoviszidose und eben auch mit diesen Gatingmutationen begonnen haben. Wir sind zuversichtlich und stehen hinter der Substanz, dass wir für diese Babys und auch für die Eltern Erleichterungen von dem Schicksal möglich machen können – nicht zu 100 Prozent, aber alles, was möglich ist.

Auch da zeichnen sich diese 10 Prozent wieder ab. Das hat jetzt gerade angefangen in den USA. Beispielsweise haben wir versucht, 89 von den besten Zentren, die man eben auch gut kennt, an der Studie zu beteiligen. Wir konnten nur elf dafür gewinnen. Das ist an der Grenze der Machbarkeit. Wir sind zuversichtlich, dass wir das auch für die Babys so hinbekommen. Die Studie hat wieder ein analoges Design; sie ist wieder einarmig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe zugehört, nur damit Sie nicht meinen, das wäre unserer Aufmerksamkeit entgangen: Ich habe gerade Herrn Müller gesagt: Das war die Frage, die ich mir gestellt habe, als wir vor einem Dreivierteljahr hier das flächendeckende Screening bei Neugeborenen auf Mukoviszidose beschlossen haben. Ich habe gesagt: Was fangen wir dann mit dem Wissen an, außer dass wir dann eben sagen können bzw. sagen müssen: Wir jetzt für einen bestimmten Zeitraum von einem Jahr bis drei, vier oder fünf Jahren eigentlich keine adäquate Therapieoption. Das war der Punkt, über den wir gerade gesprochen hatte. – Bitte schön.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Noch ein kleiner Nachtrag – ich wollte das nicht so offensichtlich sagen –: Aber diesen frühen Interventionen hat der G-BA eben auch mit der Beschlussfassung letztes Jahr den Boden geebnet. Wir freuen uns, dass wir dann eben auch eine passende Option, auch wenn es nur für einen geringen Anteil der Patienten ist, möglich machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob das eine passende Option ist, beurteilen wir zu gegebener Zeit. Insofern brauchen wir jetzt nicht in die Zukunft zu blicken. Das betrifft in der Tat auch nur ganz wenige. Aber das ist schon okay. – Frau Olberg als Erste, bitte schön.

Frau Olberg: Ich möchte Sie gern zu Ihrer Kinderstudie befragen. Sie hatten eben die fäkale Elastase sozusagen als Endpunkt erwähnt, bei dem Sie vor allem einen Effekt gesehen haben. In dem Zusammenhang würde ich gerne wissen: Haben Sie noch andere Endpunkte in dieser Studie, bei denen Sie sagen, dass das Arzneimittel hier einen besonderen Stellenwert hat? Ich spiele auf FEV1 an, auch hier: Lungenfunktion, Spirometrie; das haben Sie auch erhoben. Jetzt sprechen wir natürlich von Kindern im Alter zwischen zwei und fünf Jahren. Wie wir eben schon gehört haben, ist eine valide Messung erst ab fünf oder sechs Jahren möglich. Können Sie etwa zum Stellenwert der Spirometrie bzw. dem Endpunkt Ihrer Studie noch einmal Stellung nehmen?

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Zwei Fragekomplexe: Der eine betrifft das, was wir noch vorweisen können. Das ist eben die positive Beeinflussung des Body-Mass-Index: signifikant vorher/nachher, patientenrelevanter Endpunkt.

Zur zweiten Frage: Die Messung der FEV1 bei Kleinkindern ist nicht geeignet als Endpunkt in klinischen Studien, weil die Spirometrie, mit der die Lungenfunktion gemessen wird, auf Kooperation beruht. Es ist eben nicht validiert, das durchzuführen. Abgesehen davon wurden weder die Eltern bzw. Kinder noch die Zentren überhaupt darauf trainiert. Wir haben das explorativ erhoben. Ein paar Kinder haben dann eben mitgemacht. Die Resultate sind aber leider nicht aussagekräftig. Das war von vornherein nicht vorgesehen. Das haben wir auch nicht anders erwartet. Es ist es bei den Kleinkindern so, dass man hinsichtlich dieser Art von Messung der Lungenfunktion nichts Valides erheben kann, was aber nicht heißt, dass sie an der Lunge noch keine strukturellen Schäden haben. Wir haben nur kein validiertes Instrument im Moment zur Hand, das in klinischen Studien zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Dembski von der Patientenvertretung.

Frau Dembski: Ich möchte noch einmal auf das Thema „einarmige Studien“ eingehen und betonen, dass wir als Patientenvertretung natürlich ein Interesse daran haben, Therapiemaßnahmen zu finden, die ganz früh im Leben des Betroffenen einsetzen, und dass wir dann auch begrüßen unter diesen besonderen Umständen, vor allem wenn die Sicherheit bereits nachgewiesen ist, auch für sehr seltene Patientengruppen einarmige Studien durchzuführen – aufgrund des Mangels an Alternativen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dieser Hinweis wird vom pharmazeutischen Unternehmer wahrscheinlich bestätigt werden.

(Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals) nickt)

Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Zum einen haben Sie schon bezüglich der Validität der Spirometriedaten eine Antwort gegeben, wo ich, ehrlich gesagt, ein bisschen erleichtert bin aufgrund meiner Erfahrung mit Kindern früher, denn bei Allergie und Asthma ist das kaum zu machen. Man sieht auch sehr wenige Daten in der Studie bei Ihnen. Aber es war als Surrogat für Mortalität postuliert. Deswegen war es uns doch wichtig, das richtigzustellen und rückzufragen.

Zweiter Punkt. Eine Frage noch: Ist es vorstellbar, dass ein gewisser Auswahlprozess stattgefunden haben könnte auch bei dieser Kleinkinderstudie? Denn es gab zuerst einen Part A in der Studie, wo Kinder untersucht wurden, wenn auch zugegebenermaßen kurz. Aber könnten Kinder da nicht in den Part B aufgenommen worden sein, die vielleicht schon Nebenwirkungen oder vielleicht nicht so günstige Pharmakokinetikdaten hatten, sodass da eine gewisse Vorauswahl stattgefunden hat?

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

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Sie sprechen den Teil B an. Vorher gab es einen Teil A. Er wurde mit neun Patienten durchgeführt, um die Dosierung, die wir gewählt haben – sie ist gewichtsabhängig –, zu verifizieren. Es wurde dann gefunden, dass genau richtig war, was wir gemacht haben. Von den neun Patienten sind acht Patienten in den Teil B übergegangen. Der neunte Patient hat das Lebensalter Jahr 6 gekreuzt, und es stand ihm dann frei: Er hätte weiter an der Studie teilnehmen dürfen, hat sich aber freiwillig dazu entschieden, weiter Verschreibungsware, Kalydeco, zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also keine Selektion, okay. – Herr Eydung bitte.

Herr Eyding: Ich habe noch ein paar Fragen zu der R117H-Mutation, der randomisierten Studie 110. Zum einen ist die Studie nach 70 Patienten abgebrochen worden. Meine Frage ist: Warum ist sie abgebrochen worden?

Dann sind in die Studie auch nichterwachsene Patienten aufgenommen worden. Da stellt sich die Frage – – Nein, ich muss anders herum fragen. Ab dem Zeitpunkt des Abbruchs, sind, glaube ich, acht Patienten gar nicht mehr zu Ende behandelt worden in der Studie. Ich weiß nicht, was mit ihnen passiert ist. Jedenfalls sind sie aus der Studie herausgeflogen. Ich frage mich, warum Sie die nicht zu Ende geführt haben in der Studie, wie es im Protokoll vorgesehen war.

Dann geht nur für die Gesamtstudie hervor, dass sich diese acht Patienten auf vier „Ivacaftor“ und vier „Placebo“ verteilen, aber unklar ist, wie das eigentlich in der Subgruppe der erwachsenen Patienten ist. Wie viele von denen sind eigentlich in der Subgruppe der erwachsenen Patienten? Wie verteilen sie sich auf die Arme? Wie lange haben die eigentlich keine Therapie mehr bekommen? Was ist mit denen eigentlich passiert am Ende der Studie? – Das wären die Fragen zu dem Abbruch.

Mein zweiter Fragenkomplex bezieht sich wieder auf mein Lieblingsthema „hypertone Natriumchlorid-inhalation“. Das ist in der Studie erst in einem Amendment eingeführt worden als Möglichkeit der Begleitbehandlung. Es ist aber unklar, wie viele Patienten eigentlich davon profitiert haben. Also: Ab welchem Patienten, ab welcher Randomisierungsnummer sozusagen, ist es so gewesen, dass alle Patienten von Anfang an eine Therapie bekommen konnten? Sind das sehr viele? Ist das erst relativ spät passiert, sodass eigentlich nur sehr wenige Patienten einen kompletten Kurs bekommen konnten? Das ist noch unklar.

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

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Erste Frage: warum abgebrochen? Die Patientenklientel ist sehr selten. Die vordefinierte Patientenzeit, die hätte eingeschlossen werden sollen, war 40 bis 80. Das heißt, sie war schwierig zu powern, weil man nicht wusste, mit wie viel Lungenfunktionsverbesserung genau zu rechnen ist, aber die Machbarkeit von der Studie überhaupt hat mit hineingespielt.

Die Rekrutierung lief langsam und hat sich erschöpft. Sie ging dann über ein halbes Jahr fort, und es ist nicht so viel mehr passiert. Insgesamt sind in den USA drei Viertel der Patienten, in Europa ist ein Viertel in UK rekrutiert worden. Die Entscheidung – – Ich fange anders an: Es gab keine Sicherheitsbedenken, warum die Rekrutierung gestoppt wurde. Das haben Sie auch richtig gesagt: Nicht nur die Rekrutierung wurde gestoppt, sondern diese Studie, weil alle Patienten dann in die Langzeitstudie 112 überführt worden sind.

Es war Vertex wichtig, sicherzustellen, dass alle Patienten, die sich im Screening befinden, eben auch Woche zwei durchlaufen können, um sich für diese Langzeitstudie zu qualifizieren. Das heißt: Es wurde dann von daher niemand ausgeschlossen. Der Beschluss wurde gefasst, als 69 Patienten in der Studie waren, also am oberen Ende der 40-bis-80-Range. Acht Patienten fallen in dieses Fenster. Das hatten sie schon gesagt; das stimmt. Es sind vier Placebo-Patienten und vier Ivacaftor-Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen Woche zwei und Woche 24.

Dazu zwei Punkte: 94 Prozent aller Daten waren mit den Patienten verfügbar, etwa hinsichtlich der Lungenfunktion, also sehr viele. Wir haben Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die zeigen, dass es keinen Einfluss hat, die Patienten in der Studie zu haben oder nicht.

Die Frage nach der hypertonen Kochsalzlösung habe ich noch, aber die können wir zum Schluss machen. Sie hatten dann noch eine, glaube ich.

Herr Eyding: Wir haben ja nur Erwachsenen-Subgruppen in der Studie. Sind das vier versus vier? Wie verteilt sich das bei den Erwachsenen von den Patienten, die nur diese kurze Zeit in der Studie waren? Ich frage deswegen so gründlich nach, weil wir eine sehr kleine Studie haben. Da machen einzelne Patienten durchaus etwas aus. Da will man ein bisschen ein Gefühl bekommen, was da eigentlich in der Studie wirklich abgebildet ist. Ich weiß nicht, ob Sie die Frage aus dem Stand beantworten können. Es kann sein. Das ist jetzt natürlich relativ detailliert, aber es wäre interessant zu wissen, dass das jetzt nicht irgendwie – keine Ahnung – aus den vier zu eins sind sozusagen in der Erwachsenen-Subgruppe. Denn dann würde sich die ganze Konstellation bei 24 versus 26 Patienten etwas anders darstellen.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): In der Erwachsenenpopulation, 18 Jahre und älter, war die überwiegende Mehrzahl der Patienten. Ich weiß es nicht hundertprozentig, aber ich glaube oder bin davon überzeugt, dass es in jedem Arm drei der vier waren, also auch da: die überwiegende Mehrzahl der Patienten. Ist die Frage beantwortet? Können wir zur Kochsalzlösung übergehen?

Herr Eyding: Eine ganz kurze Nachfrage dazu: Alle Patienten sind wahrscheinlich per MMRM in die Endauswertung eingegangen?

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja.

Herr Eyding: Das ist also für alle Patienten gleich gemacht worden?

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja.

Herr Eyding: Dann Kochsalz.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja. Diese Studie war der Wendepunkt von „Kochsalz: nein“ zu „Kochsalz: ja“. Das wurde in dieser Studie umgestellt. Grund war tatsächlich die langsame Rekrutierung. Die FDA hat verboten, Kochsalzgebrauch zuzulassen, weil es in den USA nicht zugelassen ist. In Europa ist es übrigens auch nicht zugelassen. Aber der europäischen Zulassungsbehörde versus – – Bei vielen Ärzten gehört es zum Standard-of-Care. Die sagten: Eigentlich müsste es mit hinein, obwohl es nicht zugelassen ist.

Im vierten Amendment des Studienprotokolls kann man das auch nachlesen; das ist ganz am Ende der Studie: Mitte Juni 2013, als es dann erlaubt worden ist, um hauptsächlich in Europa noch ein paar Patienten bei dieser sich erschöpfenden Rekrutierung der Studie zu gewinnen. Ich weiß nicht genau, wie viele Patienten es sind. Definitiv wissen wir, dass es weniger als 15 Prozent sind. Ich kann mir selbst anhand vom Zeitfenster von Mitte Juni, wo es dann erlaubt worden ist, bis zum Stopp der Studie im Oktober – Terminierung –, weil ich weiß, wann die Patienten tatsächlich aufgehört haben, zu einer Patientenzahl verhelfen. Wenn ich das mache, sehe ich: Dann müssen es sehr wenige gewesen sein, also zwei bis fünf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frage beantwortet. – Weitere Fragen? – Frau Olberg, Sie hatten sich noch gemeldet.

Frau Olberg: Herr Eyding hatte alle Fragen bereits gestellt, aber hier noch eine Nachfrage: Sie gehen nicht davon aus, dass Ihre Änderungen im Studienbericht oder Studienprotokoll dann zu Effekten geführt haben? Sie haben sich nicht noch einmal nachträglich die Patienten, wenn es auch nur wenige sind, angeschaut? Im vorherigen Themenkomplex hatten wir auch die Frage zur Effektmodifikation

on, die Subgruppe. Das haben Sie jetzt nicht getan und sich noch einmal die Patienten angeschaut, etwa im Vergleich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Wie Herr Eyding schon, ohne dass wir es überhaupt beantwortet haben, vorausgesetzt und beantwortet hat, sind alle Daten von den Patienten, solange sie in der Studie waren, in die Modelle für die Auswertung der Daten eingegangen, in diese Mixed-Model-Repeated-Measures-Analyse. Das heißt: Da ist nichts verloren gegangen. Nachdem sie nicht mehr in der Studie waren, konnten selbstverständlich ihre Daten nicht mehr in die Studie Eingang finden, weil es dann auch keine kontrollierte Studie mehr war. Sie sind dann in diese Verlängerungsstudie, wie es Herr Warger erwähnt hat, überführt worden. Deshalb liegen dann die Daten außerhalb der Studie nicht mehr vor. Insofern kann man per se jetzt da nicht nach irgendwelchen weiteren Selektionseffekten oder nach dem, was Sie meinten, suchen. Insofern ist das unsere Erachtens beantwortet, oder?

Frau Olberg: Jetzt muss ich nachfragen, ob ich Sie richtig verstanden habe. Ich hatte Sie auf die Kochsalzlösung und die entsprechenden Patienten angesprochen. Ich glaube, das war eine Antwort zu den acht Patienten. Ich wollte wissen: Effekt Kochsalzlösung, die zwei bis fünf Patienten, die 15 Prozent, die Sie eben genannt haben.

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

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Da es so wenige Patienten betrifft und wir nicht davon ausgehen, dass es irgendeinen Effekt hat, haben wir jetzt nicht dezidiert nachgeschaut. Ich wollte vorhin noch sagen: Der Wendepunkt war in allen vorherigen Ivacaftor-Studien ohne Kochsalz. Ab dieser Studie, eben zum Beispiel diese Kleinkinderstudie, war es dann eben erlaubt und in der Orambi-Studie von da an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe noch eine Frage im Hinblick auf die aktuelle Zulassung von Ivacaftor und zum zugelassenen Anwendungsgebiet. Inwieweit ist Ivacaftor auch zugelassen für Kinder im Alter von zwei bis sechs Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg und zweitens auch für die Gruppe von Patienten ab sechs Jahren mit einem Körpergewicht unter 25 kg? Ich bin mir bewusst, dass das natürlich auch sehr geringe Patientenzahlen sind, aber trotzdem wäre es gut zu wissen, ob Ivacaftor für diese beiden kleinen Teilpopulationen auch zugelassen worden ist. Wenn ja: Wie sind die Patienten dann zu behandeln: mit Tabletten oder mit Granulat?

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

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben recht: Es gibt tatsächlich mit Blick auf die Anwendungsgebiete für Patienten bis zu fünf Jahren, die mehr als 25 kg wiegen, so etwas wie eine Zulassungslücke, die aber zum Glück eher theoretischer Natur ist, da die Patienten meistens untergewichtig sind und es daher diese Patienten eigentlich nicht gibt. Meine Tochter ist sieben Jahre alt. Sie ist zwar ein bisschen dünn und hat keine Mukoviszidose. Sie wiegt 20 kg.

Zur anderen Frage: Patienten über sechs Jahren und unter 25 kg bekommen die neue Formulierung des Granulats. Die Zulassung vom Granulat lautet: ab zwei Jahre mit einem Körpergewicht von unter

25 kg. Die zwei bis fünf Jahre kommen durch das Studienkollektiv; das war zwei bis fünf Jahre. Aber die Zulassung lautet jetzt: Alle Kinder ab zwei Jahren, die weniger als 25 kg wiegen, können das Granulat bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen auch hier die Möglichkeit, zu Ivacaftor als Monosubstanz abschließend das zu würdigen, was wir hier in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert haben. Das macht wieder Herr Francot, bitte schön.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, dass Sie uns ein bisschen mehr Zeit gegeben haben als die Stunde, die uns zugesagt war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Stunde ist immer nur eine Richtgröße, die wir öfters überschreiten. Wenn es spannend ist, machen wir das.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank. – Wir haben uns sehr gefreut über diese Fragen, Anmerkungen und gute Diskussion.

Ich möchte es ganz kurz zusammenfassen. Natürlich: FEV1, Lungenfunktion, Kochsalzlösung usw. sind ganz wichtige Aspekte, über die wir reden. Ich glaube, dass wir mit Orcambi und Kalydeco gewisse Lücken bei der Behandlung von Mukoviszidose schließen, und zwar sehr effektiv.

Wir betrachten immer die Rückmeldungen, die wir von Patienten bekommen über die Ärzteschaft wie Herrn Dr. Riethmüller. Wir reden eigentlich von kleinen Kindern, die mit dieser Behandlung unbesorgter und mit weniger Krankenhausaufenthalten aufwachsen als Kinder und Jugendliche, die ohne Unterbrechungen in die Schule gehen können, die auch mal wieder ein Studium an der Fachhochschule oder Universität planen können, die einfach eine Zukunft planen. Erwachsene können ohne ständige Krankmeldungen zur Arbeit gehen. Das ist es eigentlich, worüber wir mit Blick auf diese Produkte reden, den Mukoviszidosepatienten ein gesünderes und besseres Leben zu geben.

Mit diesen Bemerkungen möchte ich abschließen. – Noch einmal vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben zu danken für die aus meiner Sicht sehr anregende auch in Teilen weiterführende Diskussion und Erörterung der einzelnen Fragestellungen. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich gewichten. Sie nahmen immer darauf Bezug, dass Sie drei Dossiers vorgelegt haben, die in zwei Produkten zusammengeführt werden. Ich sage Ihnen: Sie können davon ausgehen – auch das wird immer von den entsprechenden Verbänden kritisiert –, dass wir selbstverständlich sehr sauber die Patientenpopulationen unterscheiden und sie am Ende nicht einem Konglomerat aus unterschiedlichsten Dingen ausgesetzt werden. Deshalb war es auch wichtig, dass wir die beiden großen Blöcke getrennt diskutiert haben.

Aber auch beim Monopräparat werden die beiden unterschiedlichen Anwendungsbereiche bzw. die beiden Zulassungsbereiche selbstverständlich in einem Beschluss sauber aufbereitet und dann auch getrennt bewertet werden mit entsprechender Begründung. Insofern brauchen Sie keinerlei Sorgen zu haben, dass Sie das in irgendeiner Form benachteiligt, sondern es ist natürlich adäquat und angemessen, dass man das in dieser Art und Weise tut.

Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. Danke, dass Sie da waren, und schönen Resttag noch.

Schluss der Anhörung: 16.33 Uhr