

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Juni 2018
von 11:40 Uhr bis 12:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert

Herr Zöller

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Vertex Pharmaceutical GmbH:**

Herr Dr. Dr. Banik

Frau Schmeding

Herr Dr. Warger

Herr Zinggeler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Barker

Frau PD Dr. Pitzer

Angemeldete Teilnehmerin der **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM):**

Frau Dr. Mehl

Angemeldete Teilnehmerin für die **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose e. V. (FGM):**

Frau PD Dr. Dittrich

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Herr Prof. Dr. Kopp

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité, Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Mall

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die jetzt hereingekommenen Gäste ganz herzlich zur zweiten Anhörung des heutigen Tages. Es geht um den Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor, Handelsname Orkambi. Es geht hier heute um ein neues Anwendungsgebiet, nämlich für die Patientengruppe zwischen 6 und 11 Jahren. Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen. Wenn ich in die Gesichter schaue, stelle ich fest: Nicht alle sind zum ersten Mal da, aber viele sind mindestens zum zweiten Mal da; jedenfalls herzlich willkommen.

Bevor wir dann in die Anhörung einsteigen und ich Ihnen ein paar Hinweise gebe, muss ich ganz formell feststellen, wer gekommen ist. Ich fange an mit dem pU, mit Vertex Pharmaceuticals. Ich bitte um Nachsicht, wenn ich jetzt einfach nur die Liste ablese. Ich weiß nie, wer von Ihnen im Grunde dann der Wortführer ist. Ich fange an mit Herrn Dr. Dr. Banik – ihn sehe ich. Dann gehe ich weiter zu Frau Schmeding, Herrn Dr. Warger und Herrn Zinggeler – herzlich willkommen.

In die Liste oben einsteigend haben wir jetzt nicht Herrn Dr. Eickmeier, sondern Frau Dr. Mehl von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. – sie ist anwesend –; für die AkdÄ sind Herr Privatdozent Dr. Barker und Frau Privatdozentin Dr. Pitzer anwesend, für BIO Deutschland e. V. Herr Kahnert und Herr Zöller – beide anwesend –, und für die Charité ist Herr Professor Mall anwesend. Außerdem sind wieder Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner anwesend. Weiter habe ich auf der Liste noch Frau Privatdozentin Dr. Dittrich für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose stehen – sie ist auch anwesend. Jetzt schaue ich erneut in die Runde: Ich sehe niemand, der nicht erwähnt worden ist; dann sind wir vollzählig.

Zwei, drei Bemerkungen für diejenigen, die das Verfahren hier nicht kennen: Es wird ein Wortprotokoll geführt; es läuft übrigens auch eine Tonaufzeichnung mit, um das zu verifizieren. Deswegen äußere ich folgende dringende Bitte: Wenn Sie sich äußern, egal ob vom pU oder einer Institution oder Gemeinschaft usw., dann nennen Sie bitte ganz deutlich Ihren Namen und dann die Institution, damit Ihre Äußerung immer sicher zugeordnet werden kann. Meine Bitte wäre: Wenn Sie sich äußern, dann im Grunde relativ zügig, relativ knapp. Was Wortbeiträge angeht, so bitte ich nicht irgendwelche Stellungnahmen ellenlang vorzulesen. Alles das, was schriftlich da ist, ist im Grunde bekannt, ist gelesen, ist in den Unterlagen und den Akten drin etc. pp.

So, wir können jetzt einsteigen. Wie gesagt, es geht um das neue Anwendungsgebiet. Es gibt dazu eine Bewertung durch das IQWiG; sie ist hier am 27. April 2018 eingegangen, förmliche Vorlage am 2. Mai 2018, mit einem entsprechenden Votum, das heute vielleicht noch einmal kritisch hinterfragt werden muss. Mir und uns geht es in der Anhörung um verschiedene Punkte. Ihnen ist unbenommen, sich zu äußern, aber im Grunde genommen richtet sich erst einmal folgende Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert hat diese Wirkstoffkombination im Vergleich zu bislang verfügbaren Therapien in dieser Altersgruppe? Es geht also gerade um die genannte Altersgruppe, Patienten im eher jugendlichen Alter.

Eine weitere Frage lautet: Wie sieht es mit einer Therapieintensivierung in dieser Indikation aus, was läuft da in der klinischen Praxis? Insbesondere geht es noch einmal darum: Wie ist eigentlich die Patientenrelevanz der Endpunkte LCI, FEV₁ und BMI einzuschätzen, welche Bedeutung haben diese Faktoren? Dies können Sie schon einmal mitnehmen und sich gedanklich, inhaltlich darauf vorbereiten.

Ansonsten steigen wir jetzt in das übliche Verfahren ein. Wie üblich beginnt der pU mit einem ersten Statement. – Herr Zinggeler, ich gehe nach Ihrem Eindruck und Ausdruck davon aus, dass Sie anfangen. Sie haben das Wort.

Herr Zinggeler (Vertex Pharmaceuticals): Einen schönen guten Morgen! Wir freuen uns, dass wir gemeinsam hier sind, um über den Zusatznutzen von Orkambi zu reden, über diese Anwendungsausweitung bei Kindern mit Mukoviszidose zwischen 6 bis 11 Jahren. Kurze Vorstellung: Auf meiner rechten Seite sitzt Frau Annette Schmeding, Direktor für Market Access für Vertex, auf der linken Seite Herr Dr. Warger, Direktor Medizin Vertex, und auf seiner linken Seite Herr Dr. Dr. Norbert Banik, unser Experte für Epidemiologie und methodische Fragenstellungen.

Kurz zu Vertex. Wir forschen in seltenen schwerwiegenden Erkrankungen mit dem Ziel, innovative Arzneimittel zu entwickeln. Unser Schwerpunkt ist Mukoviszidose; wir forschen hierzu schon seit 18 Jahren mit dem Ziel, dass wir für alle betroffenen Menschen mit zystischer Fibrose, genannt Mukoviszidose, eine kausale Therapie, wenn nicht eventuell eine Heilung, die bei der Ursache der Erkrankung ansetzt, anbieten können.

In Deutschland trifft die zystische Fibrose jedes Jahr ungefähr 140 neue Patienten, die dank dem seit 2016 bestehenden Neugeborenen-Screening-Programm früh diagnostiziert und bestmöglich früh versorgt werden können. Das geschieht natürlich aus gutem Grund, denn man weiß: Je früher man therapiert, umso besser sind die langfristigen Vorteile für die Betroffenen.

Die Ursache hinter der zystischen Fibrose liegt im Erbgut, in einem spezifischen Gen, dem sogenannten CFTR-Gen; ungefähr die Hälfte der Mutationen sind F508del-Mutationen. In Deutschland ist ungefähr einer von zwei Patienten F508del homozygot, das heißt, sie haben eine Mutation vom Vater und eine von der Mutter. Es ist genau diese Mutation, über die wir heute reden. Früher gab es für diese Erkrankung keine kausale Therapie, sondern nur symptomatische Therapien. Und unsere Strategie ist, dass wir innovative Arzneimittel entwickeln, die die zugrunde liegende Krankheitsursache adressieren. Wir nennen das CFTR-Modulation, das heißt, wir korrigieren diesen Defekt in CFTR, so dass das Protein normal funktioniert.

Aufgrund der Sicherheit geht die Entwicklung in unserer Studienplanung und auch in unserer Zulassung von oben nach unten. Das heißt, wir gehen von den älteren auf die jüngeren bis auf Kleinkinder und Babys; das haben wir auch schon bei Kalydeco gezeigt, unserem ersten CFTR-Modulator, der für eine kleine, seltene Mutation bereits zugelassen ist. Die gleiche altersbezogene Systematik geht im Alter von oben nach unten; dies ist auch bei Orkambi der Fall. Wir haben schon die Studien für 12+ gemacht, heute reden wir über die Altersgruppe 6 bis 11, und es gab auch schon eine Zulassungsstudie für Zwei- bis Fünfjährige, die positive Ergebnisse gezeigt hat. Der G-BA hat vor zwei Jahren für Orkambi bei Kindern ab 12 Jahren bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert, und die Frage ist: Worin unterscheiden sich ein 10-Jähriger und ein 12-Jähriger? Das Konzept besagt, den Gesundheitszustand und besonders die Lungenfunktion zu erhalten, und daher sollte möglichst früh mit einem CFTR-Modulator therapiert werden.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, ich bin durch mit meiner Einführung. Wenn ich darf, mit Ihrer Erlaubnis, würde ich gern das Wort kurz an Herrn Dr. Warger weitergeben; dann geht er präzise auf die drei Fragen ein, die Sie gestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank, Herr Zinggeler. – Sie haben ja sehr geschickt im Grunde genommen die Grenze zu 10, 11 und 12 Jahren genannt; das war nicht ungeschickt. Aber wir haben es hier natürlich mit dem Anwendungsgebiet bei Kindern von 6 bis 11 Jahren

zu tun. Ich lasse das jetzt einfach so im Raum stehen. Das war keine Bewertung; ich empfand es nur als bemerkenswert, wie Sie das herausgegriffen haben. – So, Herr Warger, Sie sind dran.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich gehe auf drei Aspekte näher ein, zum einen auf die Erkrankung und den Hintergrund mit Orkambi, zum anderen auf den Nutzen der frühen Therapie und zuletzt auf die vorgelegte Evidenz.

Erster Punkt: Die Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende schwere Stoffwechselerkrankung. 80 Prozent der Betroffenen sterben an einer Lungenbeteiligung. Die zystische Fibrose gilt bis heute als häufigster Grund für Lungentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen. Viele weitere Organe, und zwar solche mit Oberflächen, in denen Drüsen sitzen, sind ebenfalls beteiligt. Das sind die Haut und Organe mit Schleimhäuten. An den Schleimhäuten ist der Salz-Wasser-Haushalt gestört, mit Bildung von zähem Schleim, der die Organe buchstäblich verlegt. Das führt zu Struktur- und Funktionsstörungen, so an Bauchspeicheldrüse, im Magen-Darm-Trakt, bei Leber und Galle, Fortpflanzungsorganen und Nebenhöhlen.

Die Ursache liegt in einem Protein, das bei gesunden Menschen zahlreich an den Zelloberflächen zugegen ist und dort wie ein Kanal Chloridionen von innen nach außerhalb der Zelle schleust. Bei der Mukoviszidose ist durch Fehler in der Bauanleitung, das heißt durch Mutationen im entsprechenden Gen, dieser Kanal entweder nicht vorhanden, oder er ist defekt. Bisher gab es nur symptomatische Therapien. Aber wo liegt das eigentliche Problem? Es liegt an der F508del-Mutation, was bedeutet, dass das Fehlen einer einzigen Aminosäure an Position 508 im CFTR-Protein zu dramatischen Konsequenzen führt. Die Qualitätskontrolle in unseren Zellen erkennt das Protein als fehlerhaft und baut es ab, sodass es nicht zu seinem Ziel an der Zelloberfläche kommt, und wenn es am Zielort ist, dann funktioniert das Protein auch nicht richtig.

Orkambi wurde dafür als kausale Therapie gezielt entwickelt. Es besteht aus dem Korrektor Lumacaftor, der hilft, dass das Protein zur Zelloberfläche gelangt, sowie aus dem Potentiator Ivacaftor, der den Kanal öffnet.

Zweiter Punkt: Warum frühe Therapie? Die Krankheit manifestiert sich vor der Geburt bzw. von Geburt an, etwa mit Pankreasinsuffizienz oder Infertilität. Lungenstrukturdefekte sind sehr früh nachweisbar. Die Mukoviszidose schreitet unweigerlich voran und führt im Verlauf zunehmend zu Infektionen, Entzündungen und Funktionsstörungen. Sie ist als sich progressiv verschlechterndes Kontinuum zu verstehen. Das Therapiekonzept muss daher lauten: Erhalt, irreversible Schäden verhindern bzw. hinauszögern. Die kausale Therapie Orkambi modifiziert die Erkrankung langfristig, bekannt etwa von publizierten klinischen Daten bei Patienten ab 12 Jahre. Hier wurde gezeigt, dass die Progression um 42 Prozent verlangsamt wird. Es erscheint daher logisch, dass ein langfristig größerer Nutzen durch früheren Beginn erzielt wird.

Dritter Punkt: Was ist die Evidenz für die Behandlung bei 6- bis 11-Jährigen? Wir haben eine pharmakokinetische Studie zur Dosisfindung, wir haben eine einarmige Studie zur Zulassung in Nordamerika, und für die europäische Zulassung haben wir eine Placebo-kontrollierte RCT mit passendem Komparator. Es ist anerkannt, dass die Exposition gegenüber den Wirkstoffen mit den älteren Patienten vergleichbar ist. Das bekannte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wurde bestätigt; es gibt keine neuen Signale. Wir haben mit weiteren durchgeführten Analysen Zweifel zur sachgerechten Umsetzung bestmöglicher symptomatischer Therapie als Komparator adressiert.

Die Lungenfunktion ist direkt erfahrbar und daher patientenrelevant. Sie wird mittels FEV₁ bestimmt und wurde verbessert. Zudem gibt es den Lung Clearance Index, die Methode der Wahl bei diesen

jungen Patienten. Auch der LCI ist patientenrelevant und wurde verbessert. Im frühen Stadium der Erkrankung sind die kleinen Atemwege betroffen, und dies wird mit dem LCI sicher, sensitiv, reproduzierbar und valide untersucht. Der LCI zeigt frühe Lungenstrukturdefekte und die zukünftige Entwicklung der Lungenfunktion sowie die Wahrscheinlichkeit pulmonaler Exazerbation. In Anbetracht des gegebenen Krankheitskontinuums und des langfristig modifizierenden Effekts von Orkambi, dessen Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahre der G-BA bereits bewertet hat, sehen wir, basierend auf der Übertragbarkeit der Evidenz sowie basierend auf der eigenen Evidenz in der Patientengruppe von 6 bis 11 Jahren einen Zusatznutzen.

Wir sind davon überzeugt, dass der frühe Einsatz von Orkambi ganz profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs bewirkt und auch die Gesamtsituation für die Patienten verbessert. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Warger. Danke auch, dass Sie im Grunde genommen schon einen Punkt auf meine Anfangsbemerkung hin herausgegriffen haben, es gehe insbesondere um das Thema der patientenrelevanten Endpunkte, das Thema LCI etc. Nachdem Sie das Thema angesprochen haben, würde ich diesen Punkt gerne einmal an die Kliniker geben. Gerade dieses Thema ist ja vom IQWiG kritisch hinterfragt und im Grunde genommen im Ergebnis verworfen worden. Also, meine Frage lautet: Wie ist die Patientenrelevanz dieser Endpunkte LCI, FEV₁ und BMI? Die Frage geht an die Kliniker, und ich fange, wenn Sie erlauben, einfach mit der AkdÄ an: Können Sie sich zu dem Thema äußern?

(Frau Bickel: Ich habe dann auch noch eine Frage! Können Sie mich bitte auf die Liste setzen?)

Wer von Ihnen macht das? Herr Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Das kann ich gerne machen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich spreche für die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Ich bin selber als Chefarzt einer Kinderklinik und Kinderpneumologe hier in Berlin tätig und betreue in meiner Ambulanz auch Mukoviszidose-Patienten.

Sie haben nach der Einschätzung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte gefragt. Die Arzneimittelkommission hat in ihrer Stellungnahme, die Ihnen vorliegt, dies anders bewertet als das IQWiG, und meines Erachtens muss man von medizinisch-wissenschaftlicher Seite sagen, dass die methodische Grundlage dieser Parameter nicht angezweifelt werden kann: FEV₁, also die 1-Sekunden-Kapazität, die Menge der Luft, die in der ersten Sekunde forciert ausgeatmet werden kann, ist in Bezug zu altersbezogenen Referenzwerten ein sehr lange etablierter und beschriebener Parameter für Lungenfunktionen, der eine Obstruktion, also eine Einengung der kleinen Atemwege, abbildet, der über Jahrzehnte als Endpunkt in klinischen Studien bei Mukoviszidose verwendet wurde und hinsichtlich dessen die Korrelation mit prospektiver Lebenserwartung oder Mortalität gut gesichert ist. Er ist aber bei jungen Kindern wie auch in dieser Studienpopulation, auf die sich das Verfahren bezieht, wenig sensitiv, weil er überwiegend ziemlich normal ist. Es gab aber in der zugrunde liegenden Studie eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf die FEV₁, die wir in unsere Bewertung einbezogen haben.

Innovativ an der zugrunde liegenden Studie ist die Berücksichtigung des Lung Clearance Index, also einer neueren, aber methodisch sauber etablierten Methode zur Messung gerade der Lungenveränderungen im Frühstadium der Mukoviszidose, wobei es weniger um die Verstopfung und Verengung der Bronchien, sondern mehr noch um etwas geht, was wir Verteilungsstörung nennen, was man damit reproduzierbar valide, wiederholbar quantifizieren und wobei man auch bei jungen Kindern gute Parameter messen kann. Zudem gibt es gute Studien, die zeigen, dass der Wert des Lung Clearance

Index einerseits geeignet ist, um auch andere therapeutische Interventionen, zum Beispiel Dornase oder konzentrierte Kochsalzlösung, die therapeutisch inhaliert werden, abzubilden. Sie haben einen reproduzierbaren Einfluss auf den LCI. Es gibt auch Daten, die den LCI zum Beispiel mit prospektiver Exazerbationsrate korrelieren, also den akuten Verschlechterungsphasen, die ja zum Krankheitsbild der Mukoviszidose dazugehören, oder auch eine gute Korrelation zwischen dem Wert dieses Lungenfunktionsparameters LCI und strukturellen Lungenveränderungen zeigen, die zum Beispiel im Schichtrontgen erfasst sind.

Aus Sicht der Arzneimittelkommission ist also die Empfehlung, die ein Standardisierungskomitee der Europäischen Mukoviszidose-Fachgesellschaft formuliert hat, zutreffend, dass dies ein innovativer und hinreichend belegter Parameter ist. Eine Einschränkung muss gezogen werden, dass wir uns bisher lediglich auf relativ kurze Beobachtungszeiten und nicht auf Langzeitdaten in Bezug auf Korrelation von LCI-Messungen und längerfristigen üblichen Parametern beziehen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Barker. – Nur zur Erläuterung: Ich habe bewusst gefragt, weil ich natürlich weiß, wie Ihre schriftliche Stellungnahme aussieht, konträr zum IQWiG. Das sollte ganz bewusst auch hier in der mündlichen Anhörung so thematisiert werden.

Zwei kurze ergänzende Fragen dazu. Erstens. Wie ist die Relevanz des Body-Mass-Index? Zweite Frage: Gibt es oder gäbe es andere Parameter, die noch aussagekräftiger wären?

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Der Body-Mass-Index ist ein ganz zentraler, etablierter Parameter, der den Ernährungszustand abbildet. Das ist ein wichtiger Punkt; denn Mukoviszidose führt auch zu einer Verdauungsstörung. Ein Teil der Therapie wendet sich diesen gastrointestinalen Manifestationen zu. Insofern ist das ein relevanter Parameter. Auch Ernährungszustand, Lungenfunktion und Lebenserwartung sind sehr eng korreliert; insofern sollte er mit betrachtet werden. Die Studienpopulation hier war in Referenzzentren so gut betreut, dass sie alle einen mit dem Durchschnitt einer gesunden Population vergleichbaren Ernährungszustand hatten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage zwei war: Gäbe es andere aussagekräftige Parameter?

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Der LCI ist eigentlich der innovativste und derjenige Parameter, der die frühe Lungenfunktionsveränderung wirklich am besten abbildet und der die Kriterien erfüllt, dass er nicht invasiv ist und wiederholbar auch bei jungen Kindern durchgeführt werden kann. Es gibt bisher eigentlich nur einen wissenschaftlichen Einsatz von anderen Lungenfunktionsmethoden bei nicht kooperativen jungen Kindern; aber hier sind keine anderen Methoden angewendet worden, obwohl sie eigentlich zur Verfügung stehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Professor Mall, Sie haben sich gemeldet. – Ich gebe die Frage also gleich weiter an die anderen Kliniker.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich leite an der Charité in der Universitätsmedizin die Klinik für pädiatrische Pneumologie und Immunologie mit einem großen Mukoviszidose-Zentrum, beschäftige mich wissenschaftlich seit vielen Jahren mit der Krankheitsentstehung und neuen Therapien der Mukoviszidose und würde es gern dahin gehend ergänzen, dass ein ganz wichtiger Parameter, der die Korrektur des Basisdefekts reflektiert, hierbei der Schweißtest ist, also ein In-vivo-Biomarker der CFTR-Funktion.

Das möchte ich insofern ergänzen, dass man dort im Grunde einen zweiten Erkenntnistransfer dahin gehend vornehmen kann, dass sich der Schweißtest mit diesem Abfall um etwa 20 µmol/l Schweißchlorid aus einem Bereich verändert, wie wir ihn bei Patienten mit der sogenannten schweren Mutation ohne CFTR-Mutation kennen, wie es bei dieser Delta-F508-homozygoten Patientenpopulation vorliegt, in einen Bereich von Patienten, die eine CFTR-Restfunktion aufweisen. Wir haben über 2 000 Mutationen, die in diesen CFTR gehen. Etwa 15 Prozent der Patienten haben mindestens eine sogenannte milde Mutation mit Restfunktion in diesem Bereich, und von ihnen wissen wir aus vielen wissenschaftlichen Untersuchungen, aus Beobachtungsstudien, dass sie wirklich auch langfristig einen mildereren Krankheitsverlauf haben, zum Beispiel langfristig oft das exokrine Pankreas in der Funktion erhalten bleibt, aber auch die Lungenfunktion weniger beeinträchtigt ist und auch alle anderen Komorbiditäten von der Osteoporose über den CF-assoziierten Diabetes dort weniger stark auftreten.

Das heißt, über diesen Biomarker, der in der Studie bzw. in beiden Studien enthalten war, kann man im Grunde auch folgenden Schluss ziehen: Dieses Medikament schafft es, die Patienten zwar nicht in einen Bereich der Normalfunktion, wohl aber in einen Bereich der Restfunktion zu bringen, in den Bereich von Patienten, die eine Restfunktion in dieser Ausprägung haben, sodass es wirklich einen signifikanten klinischen Benefit hat.

Das Zweite, was ich kurz ergänzen will, bezieht sich auf Untersuchungen, die vor allem in Australien gemacht wurden: Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenen Screening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Veränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, Schleimpfropfen in der Lunge sind reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren – da rede ich schon von unter 6-Jährigen – teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine Bronchiektase hat, können Sie dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig machen. Im Gegensatz dazu kann man diese reversiblen Veränderungen aber noch rückgängig machen.

Meines Erachtens sprechen zum einen der Schluss, den man über die Veränderungen des In-vivo-Biomarkers ziehen kann, und zum anderen die Erkenntnis dieser frühen reversiblen Veränderungen dafür, dass diese erste kausale Therapie in der Altersgruppe, über die wir heute sprechen, aber im Grunde sogar schon bei jüngeren Kindern gegenüber den bisherigen eigentlich rein symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Recht schönen Dank, Herr Professor Mall. Allerdings geht es heute um 6- bis 11-Jährige und nicht um Kinder unter sechs Jahren. Vielleicht sehen wir uns dazu ja demnächst ein drittes Mal hier. – Frau Dr. Dittrich.

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Ich komme aus Hannover und sitze hier primär als Entsandte der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose. Ich leite als Oberärztin das größte pädiatrische Zentrum für Mukoviszidose in Deutschland.

Um den klinischen Stellenwert des Wertes, um den es hier geht, noch einmal zu untermauern, führe ich kurz an, dass wir mit etwa 200 pädiatrischen Patienten, die wir versorgen, gerade in dieser Altersgruppe den LCI als primäres Steuerungsinstrument in der Lungenfunktion seit über fünf Jahren einsetzen. Wir können es uns sicherlich eher leisten, einen solchen, wie Herr Barker ausführte, innovativen Parameter parallel zu nutzen, weil wir eben ein großes Zentrum sind. Wir schneiden, wenn man unsere Daten betrachtet, die jährlich ausgelesen und mit anderen Zentren verglichen werden, in Deutschland nicht schlechter ab als andere Zentren. Für uns ist der LCI in dieser Altersgruppe mehr noch als der FEV₁ derjenige Parameter, der zentral ist, um den Lungenzustand dieser Kinder einzu-

schätzen. Die Einsekundenkapazität ist ein Parameter, der in diesem Alter einfach zu träge ist, zu träge reagiert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. Ich würde es gern abschließen mit Frau Dr. Mehl. Können Sie sich dazu noch äußern? Sie müssen nicht, sondern ich frage im Grunde nur. Sie können sagen, ich bestätige alles, oder Sie können etwas anderes sagen.

Frau Dr. Mehl (AGAM): Ich würde darauf fokussieren, dass das von meinen Vorrednern ausgeführt worden ist. Momentan habe ich dem nicht noch etwas hinzuzufügen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Auf der Agenda steht Frau Bickel. – Bitte schön, Sie sind dran.

Frau Bickel: Sie hatten es gerade schon angedeutet; ich würde es gerne auch noch von den anderen Klinikern bestätigt wissen wollen: Wie sehen Sie den Stellenwert dieser Therapie? Sollte man das wirklich dann auch so früh wie möglich beginnen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich möchte das ergänzen, was ich eben in Bezug auf die Patienten mit mildereren Mutationen, mit Restfunktionen gesagt habe: Bei ihnen ist die Restfunktion natürlich angeboren. Das heißt, die Patienten haben sie von Geburt an, und wir wissen, wenn man von Geburt an eine Restfunktion hat, dann verläuft die Erkrankung milder. Das ist im Grunde eine ganz starke Rationale, warum auch die wissenschaftliche Community im Moment davon überzeugt ist, dass wir diese kausalen Therapien so früh wie möglich beginnen müssen. Die jetzige Erweiterung zu 6 bis 11 Jahren ist natürlich der erste Schritt im Rahmen dieser „Pediatric Investigation Plans“, wie sie vorgegeben sind. Aber wie gesagt, es liegt auch schon eine Studie bei jüngeren Kindern vor. Wir werden im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung hierzu im Sommer eine Placebo-kontrollierte Studie in Deutschland bei jüngeren Kindern durchführen, genau aus diesem Grund. – Vielleicht noch ganz kurz als Ergänzung zur – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mall, eine Zwischenfrage: Was machen Sie denn in der Praxis? Setzen Sie das im Grunde bei Kindern unter sechs Jahren einfach in Form des Off-Label-Use ein, oder was machen Sie dann?

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Nein, das machen wir nicht. Wir machen eine kontrollierte Studie, weil wir davon überzeugt sind, dass auch kleine Kinder – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nein, ich bezweifle jetzt nicht die Studie. Ich will Sie nicht irgendwie auf eine falsche Fährte locken. Was machen Sie, was machen die Kliniker in der Praxis heutzutage mit jüngeren Patienten, also Kindern unter sechs? Gibt es eine Alternative, oder machen Sie gar nichts? Das kann doch nicht sein.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Solange keine kausale Therapie zugelassen ist, gibt es keine Alternative; also gibt es die symptomatischen Therapien.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Entschuldigung, Frau Bickel, wenn ich jetzt dazwischen gefragt habe. – Ergänzung von anderen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Das hatte ich eben schon so herausgehört. Mich würde auch die Stellungnahme der anderen Kliniker dazu interessieren, wie sie den Stellenwert einer frühen Therapie mit diesem Medikament sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann fangen wir jetzt einmal mit Frau Dr. Mehl an; ich gehe jetzt die Reihe durch.

Frau Dr. Mehl (AGAM): Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible Schäden zu vermeiden. Wir wissen, dass es eine chronisch progrediente Erkrankung ist, wie Herr Mall erläutert hat, mit Veränderungen, die irreversibel sind. Sämtliche Therapie, die uns bisher zur Verfügung steht, ist symptomatische Therapie, die eben auch darauf zielt, diese Veränderungen möglichst zu verlangsamen. Das gelingt uns in einer gewissen Weise – das hat dazu geführt, dass sich die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat –, aber es gelingt uns eben auch nur zum Teil. Nach wie vor haben wir Kinder, inzwischen glücklicherweise selten, die an der Erkrankung versterben, aber eben immer noch Kinder, die an dieser Erkrankung versterben, jedoch viele junge Erwachsene mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung. Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, da mehr an Therapien, aber vor allem von hohem Interesse, eine kausale Therapie möglichst früh zur Verfügung zu haben. Das haben wir bei den unter 6-Jährigen bisher nicht, außer bei den Patienten mit G551D-Mutation, für die es das Medikament Kalydeco gibt, das ebenfalls ein CFTR-Modulator ist, bei dem wir sehr beeindruckende Ergebnisse auch bei den kleinen Kindern haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Recht schönen Dank. – Herr Dr. Barker, wollen Sie ergänzen?

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Ich kann dieses Prinzip bestätigen. Es geht ja, um das vielleicht noch einmal plastisch zu machen, um eine Gruppe von jungen Kindern, denen man zumindest im Durchschnitt im Alltag wenig anmerkt. Wenn sie in der Kita oder in der Schule ihr Pausenbrot herausnehmen, dann brauchen sie eine Kapsel mit Pankreasenzymen, die sie zusätzlich nehmen, und wenn sie vielleicht in der Infektzeit auffälliger husten und möglicherweise einmal etwas mehr Fehlzeit haben, denkt man daran. Ansonsten sind das Kinder, die man mit üblicher Wahrnehmung nicht als krank einstufen würde, hinsichtlich derer wir aber wissen, wie Herr Mall das ausgeführt hat, dass sich sehr frühzeitig progrediente und potenziell irreversible Veränderungen vor allen Dingen an den Atemwegen vollziehen. Insofern: Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse, sie so früh wie möglich einzusetzen und auch eine sowohl wirksame als auch gut verträgliche Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionentransportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst, wie wir es jetzt mit den symptomatischen Therapien tun, die ja alle zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Dittrich.

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Ja, um das noch einmal zu bekräftigen: Wir setzen alle Therapien ein, auch die symptomatischen, sobald die Diagnose gestellt ist. Das heißt, wir sehen vor allem den größten Nutzen in dieser Altersgruppe: je jünger das Kind, desto besser. Ich würde das sogar umkehren.

Ich bin mir recht sicher, dass der Zusatznutzen in der Gruppe der über 12-Jährigen deutlich geringer ist als in dieser Altersgruppe, weil bei diesen Patienten bereits deutlich mehr irreversible Veränderungen vorliegen, die wir durch diese Modulation nicht mehr verändern können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Das war jetzt keine Bewertung nach dem AMNOG-Verfahren. – Frau Geier, eine Frage dazu direkt? – Frau Teupen, ich habe Sie gesehen. – Frau Geier, dazu? – Nicht? Okay; dann gehe ich in der Reihenfolge weiter. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. – Wir hätten uns durchaus gewünscht, dass Sie Daten zu einer verbesserten Lebensqualität aufgrund einer neuen, weiteren Therapieoption hätten, eventuell auch bei den Betreuern und Eltern. Vielleicht können Sie sagen, ob das auch die Rationale war, dass Sie dachten, dass wir hier bessere Daten hätten.

Noch eine Frage, weil Sie ja auch beschrieben haben, dass circa 80 Prozent der eingeschlossenen Patienten Physiotherapie bekommen haben: Konnten Sie sehen, dass es da vielleicht Veränderungen gab? War weniger Physiotherapie notwendig, waren das Anpassungen, die man planen wollte, hat sich da irgendetwas gezeigt? Ich frage danach, um einfach noch ein bisschen Futter zu bekommen, gerichtet an die Praktiker oder erst einmal an den Hersteller: War das Ihre Rationale, dass Sie dachten, auf jeden Fall müsste sich doch die Lebensqualität bei den Kindern oder bei den Betreuern durch Verringerung der Krankheitslast verbessern können?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, zwei Fragen. Wer beantwortet sie? – Dr. Warger.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Danke für die Frage. – Zur Lebensqualität: Der CFQ-R als validiertes Instrument wurde für diese Kinder und auch für ihre Eltern bzw. Betreuer durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,06 war das Ergebnis zwar fast signifikant, aber nicht signifikant. Wir denken, es liegt daran, dass die Kinder einfach noch jung und in einem früheren Stadium der Erkrankung waren und dass da die Verbesserung in der Lebensqualität eben auch schwieriger zu zeigen ist.

Dann vielleicht noch etwas hinsichtlich der Frage des IQWiG zur Validierung, die angezweifelt wurde: Es ist richtig, dass in dieser Alterskategorie die Validierungsstudie nur mit einem Patienten durchgeführt worden ist. Das war beispielsweise auch der EMA bewusst, die dann gesagt hat, es wäre für die älteren Patienten, bei denen es dann eben mehr Patienten in der Validierungsstudie waren, vollkommen ausreichend gewesen, zumindest für die europäische Zulassungsbehörde, sodass sie eben den positiven Effekt auf die Lebensqualität trotzdem sehen – das kann man im EPAR nachlesen –, auch wenn es nur ein Trend ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Warger, diese Frage zwei ging wohl in Richtung Physiotherapie?

Frau Teupen: Genau, noch einmal die Frage, vielleicht dann auch an die Praktiker, ganz kurz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt frage ich Herr Warger: Können Sie etwas dazu sagen? – Dann gebe ich die Frage weiter. – Nein, Herr Barker. – Herr Dr. Warger, können Sie etwas zum Thema Physiotherapie sagen? – Erst einmal erhält der pU das Wort.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Zu Ihrer zweiten Frage zur Physiotherapie: Wir haben hier die Zweifel an der optimalen Umsetzung von dem CF-Experten verstanden, sind aber absolut der Meinung, dass im Rahmen der Therapiefreiheit – das war ja auch protokollgerecht erlaubt – die BST, wie sie genannt wird, die bestmögliche symptomatische Therapie, optimal umgesetzt wurde. Wir führ-

ten dann weitere Analysen noch einmal extra durch, die wir mit der Stellungnahme auch eingereicht haben. Wir sahen dann, dass circa 10 Prozent keine Physiotherapie angewendet hatten. Das war in den Armen ausgeglichen. – Das war der Punkt eins, den wir in der Analyse gesehen haben.

Der Punkt zwei war, dass daran auch nicht mehr viel verändert wird. Also, wir haben zu Beginn in der Studie Physiotherapie, und von denjenigen, die keine Physiotherapie hatten, hat auch nur noch einer während der Studie Physiotherapie bekommen und die anderen nicht, sodass man davon ausgehen muss, dass es für diejenigen, die sie nicht bekommen haben, eben auch so optimal war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Ich frage jetzt in die Runde nach diesen beiden Aspekten Lebensqualität mit einer kurzen Bewertung aus der Praxis oder Physiotherapie. – Ich fange an mit Herrn Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Erstens zur Lebensqualität. Herr Barker hat es schon dargestellt, ebenso Frau Mehl. Glücklicherweise ist die Lebensqualität der meisten Kinder in diesem Alter gut bis annähernd normal. Deshalb ist Veränderung, Verbesserung der Lebensqualität auch als subjektiver Parameter aus unserer Sicht – aus praktischer Sicht, klinischer Sicht – kein guter Parameter, um die Wirksamkeit einer solchen Therapie zu erfassen.

Das Zweite war Folgendes; so habe ich Ihre Frage verstanden: Hat man eine Verbesserung dahingehend gesehen, dass zum Beispiel weniger Physiotherapie erforderlich war?

(Frau Teupen nickt)

Es ging also praktisch die Reduktion – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe gerade gesehen: Frau Teupen hat genickt; nur fürs Protokoll.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Sie hat genickt. – Das ist meines Erachtens ein ganz wichtiger Punkt: Die Reduktion der symptomatischen Therapie war kein Endpunkt der Studie; vielmehr ist ganz klar, dass die symptomatische Therapie fortgesetzt werden sollte. Aus praktischer und klinischer Sicht sagen wir allen Patienten, auch den älteren, die diese Medikamente jetzt als Standardtherapie bekommen: Zum jetzigen Zeitpunkt und bei der Korrektur, die wir damit erreichen, kann man die symptomatische Therapie nicht reduzieren, sondern muss sie bestmöglich fortgesetzt werden. Davon, dass sie bestmöglich fortgesetzt wurde, können wir insofern ausgehen, als diese Studien an wirklich etablierten Mukoviszidose-Ambulanzen und -Zentren durchgeführt wurden. Man erreicht dort – Herr Warger hat sich ein bisschen entschuldigt, dass nicht immer alles zu 100 Prozent gemacht wurde – bei den symptomatischen Therapien bei einer Erkrankung mit einem Therapieaufwand von mehreren Stunden am Tag – Inhalation, Medikamente, Physiotherapie – nie eine hundertprozentige Compliance. In dieser Richtung wollte ich mich dazu aus der Praxis äußern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke; dies aus der Praxis. – Wir gehen kurz die Reihe der Kliniker durch. – Frau Dittrich, kurze Antwort zu beiden Punkten?

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Nein, da schließe ich mich Herrn Mall vollständig an.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich weiß nicht, ob Frau Pitzer oder Herr Barker sich äußern wollen? – Herr Dr. Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Keine neuen Punkte, vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Mehl.

Frau Dr. Mehl (AGAM): Ich möchte mich dem auch anschließen und noch eine Sache hinzufügen: Ich glaube, wenn wir in diesem Alter Einschränkungen in der Lebensqualität haben, dann rühren sie vermutlich auch zum Teil von der Therapie her, die wir machen, weil das für die Patienten ein sehr hoher Zeitaufwand ist, den sie natürlich nicht immer mit Freude und gerne realisieren. Das ist sehr wichtig. Selbstverständlich wünschten wir uns eine Therapie, zweimal am Tag eine Tablette, sodass wir keinen zusätzlichen Therapieaufwand brauchten. Im Rahmen der jetzigen Studie aber war dies auch gewünscht, und es macht Sinn, dass die Patienten die intensive Therapie weiterführen, die sie zuvor hatten. Insofern denke ich natürlich, dass wir bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren, wenn es dieser Therapieaufwand ist, der sie sehr beeinträchtigt, damit, dass wir ihn fortführen, daran eben auch nichts geändert haben, um sozusagen durch weniger Therapieaufwand eine Verbesserung ihrer Lebensqualität zu erreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Auf der Agenda stehen jetzt Herr Eyding, Herr Vervölgyi und Frau Geier. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe noch eine Rückfrage an Herrn Barker. Wir haben ja jetzt gehört, der LCI ist allgemein anerkannt. Sie kommen aber trotzdem zu dem Verdikt: kein Zusatznutzen. Liegt das daran, dass Sie glauben, dass er zwar irgendwie ein validiertes Surrogat ist, aber die Studiendauer einfach zu kurz ist, sodass die Studie in der Hinsicht kritisiert werden muss, oder erhoffen Sie sich von einer längeren Studie, dass Sie noch Validierungsdaten bekommen, um den LCI überhaupt erst einmal zu validieren? Es hört sich ein bisschen so an, dass Sie ihn eigentlich schon als Surrogatendpunkt akzeptiert haben und die Studie einfach zu kurz ist.

In diesem Zusammenhang habe ich noch die Frage, wie Sie einschätzen, dass man bei den Exazerbationen eigentlich eher negative Effekte sieht und ob das nicht eher einer Validiertheit dieses Endpunktes widerspricht. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, warum Sie dann eigentlich doch zu keinem Zusatznutzen kommen und wie Sie diese Exazerbationen einschätzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Barker oder Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ich würde damit anfangen, den ersten Teil der Frage zu beantworten, weil das unseres Erachtens jetzt eine falsche Wahrnehmung war. Sie haben gesagt, wir hätten bezüglich des LCI keinen Zusatznutzen gesehen; das ist nicht der Fall. Wir haben ein signifikantes Ergebnis, was auch dazu – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das habe ich immer so verstanden. Ich bin jetzt also etwas irritiert.

Herr Eyding: Genau. Ich habe auf die Stellungnahme von Herrn Barker von der AkdÄ Bezug genommen und nicht auf Herrn Banik. Herr Barker war gemeint.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das kam bei mir auch akustisch anders an. Okay, gut. – Herr Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Ich kann gerne darauf eingehen. Wir haben uns anders als das IQWiG in Bezug auf die Bewertung des Parameters IQWiG und seine potenzielle Eignung als Surrogatendpunkt geäußert, also LCI als Surrogatendpunkt. Der Grund unserer Stellungnahme, die Studiendauer von 24 Wochen sei noch unglücklich kurz, um über einen echten Zusatznutzen entscheiden zu kön-

nen, hängt auch nicht damit zusammen, dass wir uns noch zusätzliche Validierung für den LCI gegen andere Parameter in der gleichen Studie erhofft haben. Der LCI ist, wie Frau Dittrich ja auch ausgeführt hat, schon seit vielen Jahren in vielen anderen Studien auch an jungen Mukoviszidose-Patienten integriert, und es gibt viele Daten dazu. Vielmehr waren die von uns gewünschte längere Studiendauer und die Berichte über die Langzeitanwendung im Konsens der Arzneimittelkommission eher in der Hinsicht gedacht, dass das, was der LCI mit einem ja wohl statistisch signifikanten Ergebnis in der Studie – ungefähr das Doppelte der Standardabweichung war der Unterschied zwischen Placebo- und Verum-Gruppe – ergab, darauf hinweist, dass dieser Surrogatparameter einerseits noch schärfer zwischen den Gruppen trennt und dass andererseits auch andere Parameter, zum Beispiel das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen, die eben in dieser Altersgruppe ein relativ seltenes Ereignis sind, oder auch andere Lungenfunktionsparameter wie FEV₁, über einen längeren Zeitraum einen klaren Trend zeigen und dass zudem die Verträglichkeit, die ja gerade bei jungen Kindern in einer Langzeittherapie ein wichtiger Parameter ist, überzeugend gezeigt wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Barker, danke für die nochmalige Klarstellung. Wenn man Ihre Stellungnahme gelesen hat, war es eigentlich eindeutig. – Herr Professor Mall, Sie wollen ergänzen? – Ich schaue jetzt ein bisschen auf die Uhr. Ich bitte um Nachsicht, wir hatten schon spät angefangen, weil die erste Anhörung lang gedauert hat. Aber jetzt müssen wir schauen, dass wir im Grunde zügig zum Ende kommen.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Darf ich noch eine ganz kurze Anmerkung zur Bedeutung des LCI machen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Wir haben hier in Deutschland, im Deutschen Zentrum für Lungenforschung, vor kurzem eine Studie gemacht, in deren Rahmen wir LCI mit gleichzeitig durchgeführten MRT-Untersuchungen der Lunge verglichen haben, um zu gucken: Wie korreliert denn dieser Surrogatparameter mit strukturellen Lungenveränderungen? Dabei haben wir – die Daten sind auch publiziert – ganz deutlich Folgendes gesehen: Auch bei kleinen Kindern, auch in dem Alter, über das wir heute sprechen, korreliert der LCI mit Schleimverstopfung, mit entzündlicher Verdickung der Atemwege und mit anderen funktionellen und strukturellen Veränderungen. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass das wirklich ein objektiver Parameter ist. Das ist auch das, was in den letzten Jahren in der wissenschaftlichen Community wichtig war zu etablieren, um objektive, quantitative Beurteilung von Therapieeffekten vornehmen zu können und uns nicht sozusagen auf weiche Parameter wie Lebensqualität und Exazerbation, die wir in dem betreffenden Alter noch nicht gut erfassen können, in einem frühen Krankheitsstadium verlassen zu müssen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Eyding, hatten Sie noch eine Nachfrage?

Herr Eyding: Ich habe noch eine zweite Frage an den pU, die im gleichen Zusammenhang steht, und zwar, was die symptomatische Therapie angeht. Sie haben jetzt noch Daten zu den Änderungen der symptomatischen Therapien im Verlauf der Studie nachgereicht. Das haben Sie aber nicht für die inhalativen Therapien gemacht. Meine Frage wäre jetzt also: Was ist mit den inhalativen Therapien im Studienverlauf passiert? Ist das auch angehoben worden, abgesenkt worden, ist das in den Armen unterschiedlich?

Ein weiterer Punkt ist mir auch nicht ganz klar: Zu Baseline haben Sie ja keine hundertprozentige Abdeckung mit einer der beiden inhalativen Therapien, also entweder mit Dornase oder mit Kochsalz. Sind denn alle Patienten zu Baseline mit einer von beiden behandelt worden? Wie ist also die Rate an Behandlung von Patienten mit inhalativen Therapien überhaupt zu Baseline?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu was sagen, Herr Barker oder Herr Banik? – Herr Banik, versuchen Sie es.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ich fange einmal an und beginne gleich beim Schluss: Die Daten, die die Kombinationen von inhalativen Therapien waren, können wir jetzt nicht aus dem Kopf reproduzieren, weil sie so auch im Studienbericht nicht enthalten waren. Das könnten wir aber rückwirkend analysieren und suchen. Es waren ja aber in beiden inhalativen Therapien und zuzüglich der inhalativen Antibiotika bereits sehr hohe Werte vorhanden. Das heißt, dass jemand ganz ohne Inhalation hinkommt, ist eigentlich aufgrund der standardmäßigen bestmöglichen symptomatischen Therapie nicht zu erwarten. Aber 100 Prozent werden, wie vorher schon gesagt wurde, eben selten erreicht. Insofern gehen wir davon aus, dass das sehr gut erfüllt war. Im Verlauf haben wir das in der Stellungnahme nicht noch einmal extra angeschaut, weil es eben erstens bei Baseline so hoch war und weil zweitens dieser Punkt vom IQWiG nicht infrage gestellt wurde. Wir haben sozusagen zunächst auf diesen Kritikpunkt geantwortet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Warger, wollen Sie jetzt noch Daten dazu nachliefern, oder wie sieht es aus? Können Sie, und, wenn ja, wie schnell? – Herr Warger oder Herr Banik; ich weiß nicht, ob Sie hierauf antworten können.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Es gibt sicherlich eine Überlappung. Die Analyse, wie viel Prozent der Patienten beides haben, also zum Beispiel Dornase alpha und inhaliertes Kochsalz oder irgendetwas anderes, haben wir so nicht gemacht, sondern einfach die absoluten Prozente genannt. Ich wüsste jetzt, ehrlich gesagt, spontan nicht, wie man das machen würde. Man könnte es theoretisch schon machen; aber es ist die Frage, wie wichtig Ihnen das ist. Wenn es Ihnen wichtig ist, dann kann man das machen, und wenn nicht, dann würden wir es so stehen lassen. Da müssten Sie uns dann halt einfach sagen, wie Sie sich besser fühlen.

Zur zweiten Frage. Wir haben uns auf antibiotische Therapie und Physiotherapie konzentriert, weil das dem IQWiG wichtig war. Sie hatten dann nicht zum Beispiel auf inhaliertes Kochsalz abgehoben. Wir wollten im Prinzip auch nur zeigen, dass während der Studie intensiv verändert wurde, dass es also möglich war und auch so geschehen ist, und dass diese Experten an den weltbesten Zentren bei praktisch austherapierten Kindern, die alles bekommen, was es gibt, schon die richtigen Entscheidungen treffen. Im Endeffekt ging es uns darum, dies zu zeigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank, Herr Warger. – Nur von mir aus ein Hinweis: Wenn hier aus diesem Kreis eine Bitte oder eine Anregung kommt, so müssen Sie im Grunde diese Bitte nicht aufnehmen; Sie können es machen. Wenn Sie es machen sollten, dann sollten Sie nur relativ zügig eine Antwort geben. Also, das stelle ich Ihnen jetzt insofern anheim. Ich kann im Grunde nicht beurteilen, ob es geht, wie aufwendig das ist, wie schnell das geht usw. Deswegen von mir im Grunde der Hinweis: Sie sind nicht in der Verpflichtung, irgendetwas zu machen; Sie können es machen. Wenn Sie es tun, dann relativ zügig. Ich lasse das mal so stehen. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe eine Nachfrage dazu. Es geht ja tatsächlich um die Umsetzung der zVT als bestmögliche symptomatische Therapie. Dazu gehört selbstverständlich auch die inhalative Therapie.

Ich muss jetzt an das IQWiG zurückfragen, ob sie sich in ihrer Kritik auf bestimmte Formen der bestmöglichen symptomatischen Therapie beschränkt haben oder ob das auf alles geht. Aber im Grunde genommen geht es ja darum, dass man auch diese Basisparameter im Grunde genommen aufrechterhalten hat. Das ist am besten zu zeigen, wenn man die Daten tatsächlich vorlegt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also, im Grunde hat sich das IQWiG ja schon tendenziell dazu geäußert. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich kann das kurz ergänzen. Es ist halt so, dass wir als zweckmäßige Vergleichstherapie die beste symptomatische Therapie haben. Wir haben hier eine Studiensituation, in der die Prüfärzte angehalten waren, die symptomatische Therapie möglichst stabil zu halten. In einer solchen Situation, wenn ich eigentlich aber die bestmögliche möchte, dann muss ich mir das natürlich ganz genau angucken. Unsere Kritik richtete sich jetzt nicht darauf – –

Der Hersteller, so muss man noch dazu sagen, hat sich in seinem Dossier eigentlich überhaupt nicht dazu geäußert. Alle Angaben, die wir in der Bewertung haben, haben wir uns sozusagen aus den Studienberichten zusammengesucht. Um vielleicht auch Ihre Entscheidung zu unterstützen, merke ich Folgendes an: Um das beurteilen zu können, muss man eigentlich auch wissen, ob es tatsächlich erstens bestmöglich gewesen und ob zweitens eine bestmögliche Anpassung im Verlauf der Studie möglich gewesen ist, und dies immer vor dem Hintergrund, dass eigentlich die Prüfärzte angehalten waren, das stabil zu halten. Das war auch keine spezifische Kritik an einzelnen Abschnitten; das bezog sich allgemein darauf, weil die Informationen, die wir in den Studienberichten gefunden haben, eigentlich auch nicht ausreichend waren, wie wir auch beschrieben haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das haben wir jetzt erläutert. – Herr Banik, jetzt müssen Sie einfach für sich entscheiden, wollen Sie oder wollen Sie nicht? – Okay.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Mich überrascht Ihre jetzige Wortmeldung doch etwas, weil das IQWiG ja sehr genau untersucht hat, was sozusagen an Indizien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden ist. Es stimmt auch nicht, dass das im Dossier gar nicht steht, sondern mit den Baseline-Charakteristika sind ja die einzelnen Begleitmedikationen bei Baseline sehr ausführlich dargestellt worden. Wir haben relativ wenig Daten im Verlauf und haben sie auch nicht vorgelegt – das sage ich auch nur einmal als Hintergrund –, unter anderem deshalb, weil der G-BA in mehreren vorhergehenden Verfahren bei analogen Studientypen dieses Vorliegen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch immer als gegeben angesehen hat. Deshalb haben wir von vornherein sozusagen auch das Augenmerk aus Ihrer Sicht wohl zu wenig darauf gelegt.

Wir haben jetzt die Dinge nachgereicht, die Sie speziell kritisiert hatten, nämlich Physiotherapie, antibiotische Therapie und diätetische Maßnahmen, soweit wir eben konnten. Ich denke, dass es ein größerer Aufwand ist, wobei ich auch nicht beurteilen kann, wie schnell diese Analysen vorgelegt werden können, weil das in der Zentrale in Vertex gemacht werden muss. Ich meine, dass die Daten zur Kombinationsinhalation vielleicht nicht einmal die wichtigsten sind, sondern eben das, was Sie jetzt sagen, also im Verlauf erfolgte Änderungen an anderen Therapien; das ist dann ein sehr weites Feld. Ich denke, auch weil bei Baseline eine so hohe Ausschöpfung der besten symptomatischen Therapie vorhanden ist und gezeigt werden konnte, war es jetzt nicht naheliegend, zu sagen, dass in den 24 Wochen in der Studiensituation, in diesen speziellen Zentren da Reduktionen stattgefunden haben, was ja die einzige Vermutung sein könnte, die sozusagen an der Validität der Studie und an dem Vorhandensein der zVT zweifeln ließe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Herr Banik, von mir aus jetzt doch noch einen Hinweis: Das, was in dem Votum und in der Aussage von Herrn Vervölgyi steht, ist ja nicht in Stein gemeißelt. Vielmehr muss sich der Ausschuss im Grunde mit diesem Thema beschäftigen; ob er der Positionierung des IQWiG folgt oder nicht, und dem greife ich jetzt überhaupt gar nicht vor. Sie können jetzt im Grunde für die Position noch einmal die Fragestellung von Herrn Eyding mitnehmen. Meine Bitte wäre nur noch, zu schauen, wie Sie damit umgehen. Das ist letztlich Ihre Entscheidung, und wenn Sie dahin kommen, Sie können und sollten Zahlen nachliefern, dann tun Sie es. Eine Verpflichtung dazu besteht nicht. Ich sage im Grunde einfach nur: Wenn Sie es für opportun halten, sollten Sie es relativ zügig machen. Nehmen Sie es vielleicht so mit. – Herr Warger.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Meines Erachtens bräuchte es keine neuen Informationen, wenn eine solche Analyse gemacht würde. Wir haben eindeutig gezeigt, dass die Therapie flexibel war, dass sie intensiviert werden konnte. Das heißt, selbst wenn man jetzt noch einmal mit einer anderen symptomatischen Therapie etwas Analoges zeigt, dann gibt das nicht mehr Information als das, was wir jetzt schon haben. Selbst wenn ich dann sagen kann, x Prozent haben diese Überlappung, ein anderer Prozentsatz hat jene Überlappung, beantwortet dies meiner Meinung nach keine einzige Frage über das hinaus, was wir jetzt bereits beantwortet haben. Von daher denke ich, dass wir es nicht machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. Ich will Sie jetzt auch gar nicht festlegen, sondern kann Ihnen nur etwas empfehlen, Sie müssen sich ja gar nicht in dieser Sekunde festlegen, sondern ich sage nur: Wenn Sie es überlegen wollen, können Sie noch einmal überlegen; aber wenn Sie etwas tun wollten, dann sollten Sie das relativ zügig machen. Sie können auch heute rundweg sagen: Nein, lehne ich ab. Insofern ist es egal. Ich versuche nur, Ihnen eine Brücke zu bauen. – Herr Warger.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja, danke. – Wenn jemand beschreiben könnte, was wir tun sollen, dann würden wir das machen. Aber so, wie das jetzt im Raum steht, hört sich das nicht sinnvoll an über das hinaus, was wir bereits gemacht haben. Also, wir machen es gerne, wenn jemand einen konkreten Vorschlag hat, und ansonsten lassen wir es so stehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, alles klar; gut. – So, jetzt Herr Vervölgyi, Sie hatten sich noch einmal gemeldet. Ist das erledigt, oder wie sieht es aus?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich hatte mich schon vor geraumer Zeit gemeldet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, das mag sein. Die Anhörungen ziehen sich heute eben etwas hin.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau. – Deswegen muss ich auch ein bisschen ausholen. Ich wollte noch ein paar Punkte ansprechen, die auch alle schon genannt worden sind.

Ich beginne mit dem LCI. Ich habe sowohl in der Anhörung hier als auch in den Stellungnahmen ein paar Sachen mitbekommen, beispielsweise, dass der LCI prognostisch wertvoll ist, ebenso zur Therapiesteuerung, dass er mit dem Schichtröntgen korreliert, was sozusagen auch erst einmal „nur“ ein Biomarker ist, und dass er vor allen Dingen ein objektives Maß ist. Mir fehlt da ein wenig der Bezug zu dem, was wir eigentlich hier untersuchen wollen, nämlich: Ist er tatsächlich direkt spürbar für die Patienten, patientenrelevant? Dazu habe ich bisher zumindest hier in der Anhörung und, so meine ich, auch in den Stellungnahmen noch nichts gehört. Wenn man sich die Literatur ansieht und auch

ein wenig die Diskussion Revue passieren lässt, die wir bisher gehört haben, war es eigentlich maßgeblich so: Ja, es ist ein Surrogatparameter.

Wenn man ihn als Surrogatparameter sieht, dann braucht man auch adäquate Methoden, um zu zeigen, dass er ein validierter Surrogatparameter ist. Dann muss man sich erstens genau überlegen, wofür er ein valider Surrogatparameter ist, welchen patientenrelevanten Endpunkt, der in der Zukunft liegt, ich voraussagen möchte, und zweitens, ob das die Exazerbationen sind oder ob es insgesamt die Lungenfunktion ist, wie auch immer das sein mag. Es könnte zum Beispiel auch die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten sein, die jetzt als Kinder noch in der Studie sind, usw. All dies soll eben anhand der bestehenden, vielfach beschriebenen Methoden zur Validierung von Surrogatparametern geschehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi, ich versuche kurz zusammenzufassen. Es geht in die Richtung: Sind es im Grunde genommen reine Laborwerte, über die wir reden, oder merkt der Patient etwas, kann er atmen, kann er nicht atmen, kann er laufen, kann er nicht laufen? So ähnlich war es gemeint.

Herr Dr. Vervölgyi: Darum geht es, genau.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Hat es also eine Relevanz für die körperliche Tätigkeit? – Okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. Das ist das Erste. – Das Zweite, was jetzt ebenfalls angeklungen ist, war: Man möchte möglichst frühzeitig therapieren und sieht darin schon den Zusatznutzen dieser Kombination von Lumacaftor/Ivacaftor. Meine Frage steht tatsächlich damit im Zusammenhang, dass wir hier uns mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin beschäftigen. Also, ich habe das hier aus der Anhörung so mitgenommen: Ja, man möchte das möglichst früh behandeln, und zwar aus verschiedenen Gründen. Das ist zunächst einmal nachvollziehbar. Man möchte den Kindern – das kann, glaube ich, jeder hier teilen – möglichst früh eine möglichst gute Therapie zuteilwerden lassen. Die Frage ist: Gibt es belastbare Evidenz, die zeigt, dass eine frühere Therapie von Vorteil ist – wir sind jetzt auch in dem Bereich zwischen 6 und 11 Jahren; ab 12 Jahren haben wir ja schon den Zusatznutzen, jetzt ab 6 –, also dann, wenn man statt bei Patienten ab 12 Jahren bereits bei Kindern von 6 Jahren beginnt, die Therapie zu machen? Gibt es dazu belastbare Studien und Daten? Das habe ich bisher noch nicht gehört.

Ich merke noch einen Punkt zu dem an, was Herr Warger eben zur Validierung des CFQ-R gesagt hat: Es ging nicht darum, dass nur ein Kind zwischen 6 und 12 Jahren bei der Validierung des Fragebogens teilgenommen hat, sondern tatsächlich bei der Validierung der MID. Ist also diese minimale wichtige Differenz tatsächlich inhaltlich begründet und an den Patienten untersucht worden, die wir hier haben? Darum ging es, nicht um den Fragebogen selber.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, ich habe die Frage zwei nicht verstanden. Meinen Sie jetzt Studien mit der Altersgruppe von 6 bis 11, oder meinen Sie unter 6?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, Studien mit Kindern von 6 bis 11 Jahren. Mir geht es um das Zulassungs- bzw. Anwendungsgebiet, und wir wollen ja sagen, ob wir einen Zusatznutzen für dieses Anwendungsgebiet haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie wollen wissen, ob es dazu Studien gibt? – Okay, gut. Ich wollte nur zur Sicherheit nachfragen. – Ich fange einmal mit Herrn Professor Mall an.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ein ganz kurzer Kommentar: Ich meine, wenn man bei einem Kind, dem es aufgrund einer intensiven symptomatischen Therapie gesundheitlich gut geht, mit einer schweren genetischen Erkrankung, hinsichtlich derer wir wissen, dass, wie gesagt, bei täglich stundenlanger Therapiedauer ein Leben lang die Lebenserwartung jetzt im frühen Erwachsenenalter liegt, erklärt, man ignoriere quantitative Endpunkte der Lungenfunktion, solange sie für das Kind nicht zu einer spürbaren Verbesserung führten, man ziehe darüber hinaus Endpunkte wie Mortalität heran, fordere also Mortalitätsendpunkte, Exazerbationsendpunkte, dann ist dies in dem Kontext, in dem wir uns bewegen – eine genetische Erkrankung, deren Verlauf wir genau kennen, und die jetzt bestehende Möglichkeit einer kausalen Therapie, die direkt am Basisdefekt ansetzt –, auch dann, wenn es Ihren Regularien entspricht, eine gewisse Ignoranz im Umgang mit den Daten.

(Zurufe)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben sich jetzt sehr vornehm ausgedrückt; man hätte es etwas anders ausdrücken können. – Frau Dittrich, und dann würde ich zu Herrn Barker herübergeben. – Frau Dittrich. – Aber die Frage zwei war noch nicht beantwortet. Gibt es hierzu Studien, oder wie sieht es aus?

Frau PD Dr. Dittrich (FMG): Ja, ich habe auch noch etwas zur Frage zwei. – Ich muss mich als Kinderärztin auch gegen dieses „spürbar versus patientenrelevant“ etwas verwehren, weil eine Lungenfunktion nicht spürbar bis zu einem Zeitpunkt ist, wo der Patient schon nah an der Lungentransplantation ist. Wir haben immer wieder Kinder, die noch im Sportverein ihrem Sport nachgehen und sagen, mir geht es gut. Die würden nicht sagen: Ich habe eine spürbare Veränderung der Lungenfunktion. Sie brauchen, um diese Veränderung zu spüren, einen LCI-Anstieg von, so würde ich sagen, etwa 10 Punkten und einen FEV₁-Abfall von etwa 30 Prozent. Wir müssten, um das spürbar zu machen, über Jahrzehnte hinweg Studien durchführen, und das – da muss ich mich Herrn Professor Mall noch einmal anschließen – halte ich in diesem Kontext doch für etwas schwierig.

Im Hinblick auf die Evidenz, die wir für frühe Therapien haben, kann man vielleicht anführen, dass all die symptomatischen Therapien, die wir bereits anwenden, in einem ähnlichen top-down approach bei den CF-Patienten eingeführt wurden, dass alle diese Therapien ja zunächst an Erwachsenen in Studien untersucht worden sind und dann Kinderstudien erfolgten. Ich weiß nicht, ob Sie Überlebensdaten aus den großen Registern kennen, aus dem amerikanischen oder dem europäischen Register, anhand derer Sie sehr genau sehen können, wann es zur Zunahme von Überleben kommt: Das sind nämlich genau diese Punkte, an denen neue Therapieformen wie Dornase, wie hypertones Kochsalz, wie Pankreasenzyme eingeführt wurden. Insofern gehen wir natürlich davon aus, dass auch solche modulatorischen Therapien solche Zuwächse an Überleben liefern werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Barker, können Sie noch etwas dazu sagen? – Herr Vervölgyi, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben. – Herr Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Den Punkt spürbare Relevanz von LCI kann ich bestätigen, ebenso die Kritik daran, die schon Herr Professor Mall geäußert hat, unterstützen. Wir haben sehr klare Biomarker oder letztlich Parameter wie den LCI. Bei gesunden Kindern – da gibt es viele Referenzdaten – haben wir einen LCI von ungefähr 7. Die dank bestmöglicher Vergleichstherapie relativ gesunden Kinder in dieser Studie hatten einen mittleren LCI von ungefähr 10; wir wissen, das kann sehr variieren. Das, was wir hier in dieser Studie sehen, ist ja nicht das natürliche Gesicht der Mukoviszidose; sondern das, was all das, was bisher schon wissenschaftlich entwickelt wurde, erreicht hat. Dieser Wert konnte durch die Therapie in dieser 24-Wochen-Studie auf einen Durchschnitt von 9 gesenkt werden. Es ist also ein methodisches Dilemma, dass wir nicht 50 Jahre warten wollen, um bei einer

solchen langfristigen Erkrankung unter Vergleichstherapie Mortalitätsendpunkte zu untersuchen. Aber genau dafür sind Surrogatendpunkte ja da. Meines Erachtens kann man auf der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz gut basieren, dass LCI ein valider Endpunkt sowohl für das Surrogat Exazerbationshäufigkeit als auch für das Surrogat prospektive Lebenserwartung bei Mukoviszidose ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Dr. Mehl, wollen Sie sich dazu äußern?

Frau Dr. Mehl (AGAM): Ich möchte mich ganz gerne noch einmal kurz äußern. Zu dem Punkt, als Sie gefragt haben, ob uns Studien bekannt seien, wenn eine Therapie ab 12 oder eben schon ab 6 Jahre eingeführt ist, muss ich gestehen: Exakt in diesem Alterszeitraum weiß ich dazu nichts; vielleicht wissen es meine Kollegen. Aber wir haben schon gesehen – das ist ein Grund, warum das Neugeborenencreening bei Mukoviszidose eingeführt wurde –,

(Frau Bickel: Eben!)

dass es sehr wohl einen relevanten Unterschied macht, ob wir eine Therapie im Alter von zwei bis drei Jahren oder von zwei bis drei Monaten einführen. Das ist nicht die Altersgruppe, über die wir jetzt reden; aber das unterstützt durchaus folgende Aussage: Frühestmögliche Therapie hat sehr wohl einen klinisch relevanten Effekt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi, wollen Sie noch äußern?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich will nur zu dem Punkt Ignoranz noch einmal etwas sagen. Mir geht es gar nicht darum, irgendwie hier zu sagen, diese Daten seien alle nichts wert. Ich weiß auch, in welcher Situation wir sind; ich glaube, alle, die Kinder haben, können nachvollziehen, dass man da natürlich eine möglichst gute Therapie haben möchte. Aber ich möchte ebenfalls betonen, dass man auch bei den Daten bleiben sollte. Wenn man sich die Literatur zum LCI ansieht, so ist sie immer noch sehr kritisch, was die tatsächliche Aussagekraft angeht. Zumindest sagen die Veröffentlichungen, man brauche mehr Evidenz, um zu sagen, das sei ein validiertes Surrogat. Das ist einfach so. Das sagen mehrere, das kann man in der Literatur nachlesen. Ich will noch einmal herausstreichen, dass, wenn man das als Surrogat verwendet, es immer wichtig ist, dass man auch valide Daten dazu hat, sodass sie tatsächlich rechtfertigen, Aussagen daraus zu treffen. Das ist alles, was ich dazu sagen möchte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Aber, Herr Vervölgyi, wie wir letztlich damit umgehen, das sollten Sie in der nachfolgenden Sitzung darlegen. Es ging heute nur darum, die Positionierung vom IQWiG und die Positionierung von Klinikern zu kennen. Sie kennen wir jetzt, und damit muss sich das Gremium beschäftigen. – Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ein ganz kurzer Kommentar, warum in den wissenschaftlichen Publikationen immer noch steht oder stehen muss, es sei ein neuer Endpunkt, der weiter validiert werden müsse usw. Ein wesentlicher Grund ist, dass die FDA – das ist ein ganz ähnlicher Ansatz wie bei Ihnen – eben FEV₁ als Zulassungsendpunkt, als Lungenfunktionsendpunkt fordert. Deshalb muss man aus einer gewissen dogmatischen Situation heraus als Wissenschaftler dies in einer Publikation entsprechend vorsichtig formulieren.

Herr Barker hat dargestellt, dass wir mittlerweile mit hypertonem Kochsalz und mit DNase Ansprechen auf Therapie mit dem Endpunkt LCI gesehen haben, und wir haben jetzt eben auch in dieser Studie Ansprechen gesehen. Ebenso haben wir bei Patienten mit der sogenannten G551D-Mutation

mit dem LCI Ansprechen auf die Modulatortherapie mit Ivacaftor gesehen. Das heißt, wir haben im Moment eine Reihe von unabhängigen Studien in unterschiedlichen Altersklassen einschließlich 6 bis 11 Jahre und darunter, die eine Verbesserung der Lungenfunktion als quantitativen objektiven Parameter gezeigt haben. Das möchte ich nur einmal kommentieren, auch im Kontext, warum man in der wissenschaftlichen Literatur immer noch eine gewisse vorsichtige Formulierung stehen hat. Aber die Evidenz hat vor allem in den letzten ein bis zwei Jahren deutlich zugenommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Geier, Sie haben sich vor langer Zeit gemeldet.

Frau Dr. Geier: Ich mache es ganz kurz. Ich gehe noch einmal auf einen Endpunkt ein, der jetzt noch nicht so viel zur Sprache gekommen ist, der aber sehr relevant ist, und zwar die pulmonalen Exazerbationen. Sie hatten wir auch schon für die älteren Kinder bewertet. Hierbei ist ja sehr auffällig, dass in dieser Studie mit einem Hazard Ratio von 1,33 ein numerischer Nachteil vorliegt, der zwar nicht signifikant ist, aber eben ein Wert über 1 vorliegt, während wir im Erstdossier bei den über 12-Jährigen da deutliche Vorteile hatten. Jetzt ist die Frage an die Kliniker: Wie erklären Sie sich das? Haben Sie auch in Ihrer Praxis irgendwie Kinder gesehen, die von dieser Therapie vielleicht nicht profitieren? Im Prinzip lautet die Frage also: Gibt es da Subgruppen, oder wie würden Sie sich diese Diskrepanz zwischen diesen doch sehr unterschiedlichen Schätzwerten erklären?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Geier, ich würde Ihre Frage zunächst an den pU geben – Herr Banik, wenn Sie sich dazu äußern –, und dann kommen die Kliniker, damit sie die Chance haben, dazu etwas zu sagen. – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ganz kurz eine technische Frage, bevor wir in die Interpretation einsteigen, was natürlich unbenommen ist. Ich würde darum bitten, doch numerische Hazard Ratios oder Rate Ratios oder relative Risiken bei p-Werten von 0,4 bis 0,8 nicht überzuinterpretieren. Es handelt sich also bei dieser kleinen Zahl von Exazerbationen, die aufgetreten sind, um reine Zufallsschwankungen, denen wir wirklich nicht zu viel Gewicht beimessen sollten, auch in die andere Richtung. Wenn es in die andere Richtung ausgeschlagen hätte, vielleicht mit einem relativen Risiko von 0,7 und einem p-Wert von 0,5, hätten wir das auch nicht ausgenutzt. Also, da sollte man erst einmal methodisch eine gewisse Vorsicht walten lassen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Geier: Aber selbst der untere Wert des Konfidenzintervalls liegt über dem Wert, den wir in der anderen Population gesehen haben: Der mittlere Wert liegt bei 0,7, und bei den anderen war allein der Schätzer bei 0,6. Man sieht ja durchaus eine Tendenz, auch wenn die Zahlen natürlich klein sind; da gebe ich Ihnen recht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ebenfalls noch einmal technisch und ganz kurz: Für untere Konfidenzintervallgrenzen gilt das Gleiche wie für den Punktschätzer, dass man sie aufgrund von sehr geringen Stichprobenumfängen nicht überinterpretieren darf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – So, jetzt die Frage an die Kliniker: Gibt es dazu noch eine Positionierung? – Keine. Schweigen. – Frau Dittrich.

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Aus wissenschaftlicher Sicht halte ich das auch für äußerst schwierig. Wir wissen, dass Exazerbationen in diesem Lebensalter deutlich geringer sind als bei den älteren Patienten über 12, wobei ja außerdem – das muss man auch noch einmal der Fairness halber erwähnen – wenige Patienten in dem Alter über 12, sondern im Wesentlichen über 18 eingeschlossen wurden, die noch einmal deutlich mehr Exazerbationen haben. Wir sprechen über eine seltene Erkrankung, sodass selbst die großen Studienzentren wenige Patienten einschließen,

(Herr PD Dr. Barker [AkdÄ] nickt)

sodass ich – wir haben Patienten eingeschlossen – sicherlich dazu, ob ich die Erfahrung gemacht habe, dass sich das auswirkt, keine statistischen Aussagen treffen würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Barker, Sie haben genickt, aber das kann man im Protokoll nicht sehen.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Ich nicke gern noch einmal offiziell fürs Protokoll. Meine Antwort ist genauso, dass es an der sehr niedrigen, auch erwartungsgemäß niedrigen Exazerbationsrate und zufälligen Schwankungen liegt. Gerade das, was bei den Älteren als Problem beschrieben war, die respiratorischen unerwünschten Wirkungen in der Anfangsbehandlungsphase, wurde in dieser jungen Altersgruppe nicht gesehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich stimme dem zu, was gesagt wurde. Ein Zusatzaspekt: Exazerbationen in diesem Alter werden oft durch Virusinfekte ausgelöst. Sie deuteten ja auch darauf hin: In unterschiedlichen Studien zeigen sich unterschiedliche Exazerbationsraten. Es kann durchaus eine Erklärung dafür sein, in welcher Jahreszeit Studien durchgeführt wurden und wie die epidemiologische Situation hinsichtlich akuter viraler Infekte in dem Land ist, in dem sie durchgeführt wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke für den Hinweis. – Herr Eyding, Sie hatten sich noch einmal gemeldet? – Nicht? Okay.

Ich frage noch einmal in den Raum: Gibt es noch ergänzende Fragen, Zusatzfragen etc. pp.? – Das ist nicht der Fall. Somit können wir zum Abschluss der Anhörung kommen. Ich bitte um Nachsicht, dass es so lange gedauert hat, aber es war ein interessantes Thema. – Herr Zinggeler, wenn Sie Stellung nehmen wollen als Resümee – das ist Usus eigentlich hier in diesem Kreis –, dann hätten Sie jetzt das Wort. – Bitte sehr.

Herr Zinggeler (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für das Gespräch heute. Ich fasse nur ganz kurz zusammen, was wir heute gehört haben: Bei den betroffenen Patienten mit zystischer Fibrose werden schon früh, sogar schon im Mutterleib, körperliche Funktionen eingeschränkt, und nach der Geburt verschlechtern sich diese körperlichen Funktionen bis zu einem frühen Tod. Das Therapieziel ist, Gesundheit, besonders die Lungenfunktion, zu erhalten. Wir sind überzeugt, dass der frühe Einsatz von Orkambi dazu beiträgt und ganz profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs sowie des Gesundheitszustandes der Patienten ermöglicht. Dies konnte auch mit der klinischen Evidenz bei Kindern zwischen 6 bis 11 Jahren und 12 Jahren gezeigt werden und belegt den Zusatznutzen für Orkambi. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich danke Ihnen, Herr Zinggeler, ich danke für die Teilnahme heute. Ich danke insbesondere den Klinikern für die diversen Auskünfte etc. pp. Ich fand es interessant, hochspannend; Sie können davon ausgehen, auch das wird in die endgültige Bewer-

tung einfließen, ebenso wie sämtliche Unterlagen, die bislang da waren. Jedenfalls danke, dass Sie da waren.

Ich schließe offiziell die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Machen Sie es gut!

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr