

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ivacaftor**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Januar 2013  
von 10.17 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Francot

Herr Hieke

Herr Becker

Frau LeCamus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Freyer

Frau Eichele

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

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.17 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zur Anhörung im Rahmen des Tagesordnungspunktes 5.1.1 der heutigen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Es geht um den Wirkstoff Ivacaftor und um die entsprechend gesetzlich vorgeschriebene mündliche Anhörung.

Einige allgemeine Bemerkungen zum Ablauf der Anhörung: Da die Anhörung als Wortprotokoll aufgezeichnet wird, bitte ich Sie ganz herzlich, jeweils Ihren Namen zu nennen, wenn Sie Ihre Äußerungen, Stellungnahmen, Bemerkungen abgeben, damit das eben entsprechend im stenografischen Protokoll festgehalten werden kann. Ich möchte weiterhin ganz herzlich darum bitten, in dieser mündlichen Anhörung heute darauf zu verzichten, all das noch einmal vorzulesen, was Sie im schriftlichen Stellungsverfahren vorgetragen haben. Ich werde mir auch aufgrund von Erfahrungen, die wir in der Vergangenheit gemacht haben, die Freiheit nehmen, obwohl ich das ungern tue, dann, wenn ich den Eindruck habe, dass es zu Verlesungen von Bergpredigten kommt, auch einmal dazwischenzugehen. Wir haben die schriftlichen Stellungnahmen nicht nur zur Kenntnis genommen, sondern haben sie auch in der vorangegangenen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel schon intensiv beraten, sodass Sie davon ausgehen können, dass das, was Gegenstand der schriftlichen Vorträge war, den Anwesenden bereits bekannt ist. Das soll und wird Sie selbstverständlich nicht daran hindern, die aus Ihrer Sicht markanten Punkte dann noch einmal an dieser Stelle zu adressieren – ansonsten würde es ja keinen Sinn machen – und gegebenenfalls noch weitere Gesichtspunkte einzubringen. Aber in erster Linie soll die heutige Anhörung dazu dienen, das, was sich seit dem schriftlichen Stellungsverfahren an Neuerungen und Veränderungen ergeben hat, hier zu diskutieren und in einen Dialog zwischen den Bänken einzutreten, um Fragestellungen noch einmal kritisch zu diskutieren und kritisch zu hinterfragen.

Wir haben es in dieser Anhörung mit einem Orphan Drug zu tun. Damit gilt der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Gegenstand des Stellungsverfahrens waren die Nutzenbewertung, die der G-BA angestellt hat, und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiGs, die gemeinsam am 15. November 2012 veröffentlicht worden sind. Es sind vier Stellungnahmen eingegangen bzw., um es korrekt zu formulieren, vier Stellungnahmeberechtigte haben sich geäußert. Das Universitätsklinikum Jena hat mehrere Stellungnahmen und Literaturhinweise dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgelegt. In erster Linie hat die Firma Vertex GmbH am 06.12., also fristgerecht, eine Stellungnahme abgegeben. Novartis hat am 30.11. eine Stellungnahme abgegeben, Jena die erste am 05.12. – dann sind noch zwei im Nachhinein gekommen – und der vfa ebenfalls mit Datum vom 06.12. Diese Stellungnahmen sind im Unterausschuss Arzneimittel, wie gesagt, bereits vorberaten worden. Wir wollen heute das mündliche Stellungsverfahren durchführen.

Ich begrüße als Vertreter der Stellungnehmer von der Firma Vertex Herrn Francot, Herrn Hieke, Herrn Becker und Frau LeCamus. Sie sind weder verwandt noch verschwägert mit Camus, der nicht LeCamus war?

(Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals): Non!)

– Das wäre ja schön gewesen. Dann wären wir etwa auf dem philosophischen Niveau, das solche Stellungsverfahren hier auszeichnet. – Dann haben wir Frau Freyer und Frau Eichele von Novartis sowie Frau Dabisch vom vfa – persönlich durch häufige Anwesenheit hier bekannt – und Herrn Dr. Dintsios, ebenfalls vom vfa. Das sind die Anwesenden.

Dann bitte ich die Vertreter von Vertex, zu beginnen. Sie hatten in Ihrer schriftlichen Stellungnahme im Wesentlichen die Methodik für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs angesprochen und darauf hingewiesen, dass Fallzahlplanungen aufgrund limitierter Patientenzahlen wenig sinnvoll seien. Sie hatten sich dann in einer Reihe von methodischen Anmerkungen mit diversen Punkten der Nutzenbewertung auseinandergesetzt. Vor diesem Hintergrund würde ich Sie bitten, jetzt nochmals kurz vorzutragen, was für Sie die wesentlichsten Punkte sind. – Wer möchte beginnen?

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** Ich möchte gerne anfangen. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Mein Name ist Raymond Francot. Ich bin seit Dezember 2011 als Country Manager für die Vertex-Aktivitäten in Deutschland verantwortlich. Nur ganz kurz, damit Sie Bescheid wissen, wer uns heute unterstützt: Frau LeCamus als medizinischer Direktor von Europa, Klaus Becker, weltweit verantwortlich für gesundheitsökonomische Aspekte und Fragen, und Herr Hieke als Berater. Leider ist Frau LeCamus nicht des Deutschen mächtig. Also müssen wir Fragen und Antworten gegebenenfalls für sie übersetzen.

Nun zu den Punkten, die wir gerne noch einmal ansprechen möchten. Ich werde ganz kurz ein paar allgemeine Bemerkungen zu dem Thema zystische Fibrose und Ivacaftor machen. Ivacaftor ist bekanntlich seit Juli 2012 durch die entsprechende europäische Behörde zugelassen und seit dem 15. August durch Vertex Deutschland in den Verkehr gebracht worden. Die zystische Fibrose ist eine seltene, genetisch bedingte, angeborene und sehr ernsthafte Erkrankung. Sie wird durch eine Mutation des CFTR-codierenden Gens verursacht; dabei steht CFTR für Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. Diese Mutation bewirkt eine Störung des Chlorid- und Natriumtransports und damit eine Störung der Regulierung von Absorption und Sekretion von Salz und Wasser. Die Störung des Chlorid- und Natriumtransports führt weiterhin zur Produktion von dickflüssigen Sekreten in verschiedenen exokrinen Geweben; insbesondere betroffen sind neben anderen Atemwege, Pankreas, Gastrointestinaltrakt und Schweißdrüsen.

Bisherige derzeit verfügbare pharmakologische Behandlungsstrategien setzen bei CF sehr stark bei der symptomatischen Behandlung der Erkrankungen an, das heißt: Therapie der Atemwegsinfekte durch Antibiotika, Mobilisierung des gelösten Schleims und Bekämpfung möglicher Nährstoffdefizite. Keine der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für CF-Patienten zielt aber auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins ab, der pathophysiologisch der CF zugrunde liegt. Ivacaftor hingegen modelliert die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die von diesen Proteinen gebildeten Kanäle im offenen Zustand vorliegen; dadurch wird der Transport von Chloridionen verbessert. Damit stellt Ivacaftor eigentlich die erste und bis jetzt einzige pharmakologische Therapieoption zur Behandlung der Ursache der zystischen Fibrose dar.

Es handelt sich bei Ivacaftor also um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme. Es verbessert die Funktion des CFTR-Proteins signifikant. Das zeigen auch die klinischen Daten, die die Nutzenbewertungsdossiers beinhalten. Damit verkörpert Ivacaftor eine neuartige Medikamentenklasse bei der Behandlung der zystischen Fibrose, die sogenannten CFTR-Modulatoren.

Wichtig ist noch zu bemerken: Es gibt Hunderte Mutationen des schon angesprochenen Gens. Wichtig ist, zu beachten, dass Ivacaftor nur bei der G551D-Mutation anspricht, die in Deutschland bei 2,5 bis 3 Prozent der Mukoviszidose-Patienten vorliegt. Dies entspricht einer Prävalenz von ungefähr 170 bis 200 Patienten in Deutschland und einer Inzidenz von 2 bis 6 Fällen. Aufgrund dieser niedrigen Patientenzahlen wurde Ivacaftor auch am 8. Juli 2008, wie Sie schon erwähnt haben, ein Orphan-Drug-Status durch die europäische Zulassungsbehörde zuerkannt.

Dabei möchte ich es einleitend eigentlich belassen. Ich weiß nicht, ob es jetzt in diesem Moment schon Fragen von Ihrer Seite gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich will jetzt niemandem vorgreifen, aber darüber hatten wir ja, wie ich glaube, länglich diskutiert. Es gibt, glaube ich, wenn ich so in die Runde gucke, keine Wortmeldungen.

Mich würden an dieser Stelle die methodischen Anmerkungen interessieren, die Sie gemacht haben. Dort ist ja darauf hingewiesen worden, dass geforderte Langzeitdaten in Modul 4 abgebildet seien, dass die Bezugspopulation ein Stück weit anders gewählt werden soll, nämlich für klinisch stabile Patienten, dass die häufigeren Infektionen unter dem Wirkstoff ein Artefakt seien, der darauf beruhe, dass die verbesserte oder gebesserte pulmonale Zilienfunktion zu einer Messbarkeit von Krankheitserregern führt, die ansonsten nicht messbar gewesen wären, und dass methodisch die Zahlen bereits verstorbener Patienten nicht in die Berechnungen einfließen sollten. Das sind so im Wesentlichen die Dinge, die wir hier haben. Gibt es dazu jetzt noch Ergänzungsbedarf im Vortrag? – Ich glaube, das sind die Fakten, die da sind. Diese werden wir dann sicherlich im Zusammenhang noch einmal diskutieren.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Nein, ich glaube nicht, dass wir irgendwelche nennenswerten neuen Erkenntnisse zu diesen Punkten haben. Unser Ergebnisstand ist nach wie vor der, den wir hier schriftlich dargelegt haben. Falls es dazu noch Rückfragen geben sollte, sind wir natürlich sehr gerne bereit, darauf einzugehen. Das ist klar. Aber wirklich neuartige Erkenntnisse haben wir nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Da gibt es nichts. – Dann möchte ich jetzt an die Bänke die Frage stellen, da wir jetzt schon bei diesem Teil der methodischen Anmerkungen sind: Gibt es aus Ihrer Sicht zu den Bemerkungen, die wir teilweise ja auch schon diskutiert haben, noch ergänzende Fragestellungen oder ergänzenden Bedarf? – Frau Dr. Haas, bitte.

**Frau Dr. Haas:** Sie erwähnten in Ihren einleitenden Worten, dass Hunderte Mutationen im Hintergrund der Mukoviszidose stehen, also Hunderte Mutationen, die dann auch relevant für die Entwicklung der Mukoviszidose sind. Habe ich Sie da richtig verstanden?

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** Es gibt viele, viele Mutationen, die der Mukoviszidose zugrunde liegen.

**Frau Dr. Haas:** Und Sie erwähnten danach, dass nur 3 Prozent aller Mukoviszidose-Patienten eine Mutationssituation haben, auf die Ivacaftor wirksam reagiert.

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** Nach unserem Wissensstand haben heute in Deutschland ungefähr 3 Prozent –

**Frau Dr. Haas:** So 2 bis 3 Prozent. Ich wollte nur wissen, ob ich Sie richtig verstanden habe.

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** – der Patienten diese spezifische G551D-Mutation.

**Frau Dr. Haas:** Okay, danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Reimann.

**Herr Reimann:** Vielleicht als Informationsbemerkung, Frau Haas: Es gibt etwa 1.600 bekannte Mutationen, deren Krankheitswert nicht überall bekannt ist. Es gibt allerdings eine starke Konzentration auf

eine Mutation, delta-F508, von der etwa 50 Prozent der Patienten in Deutschland homozygot und 66 Prozent compound heterozygot betroffen sind. Hier kann Ivacaftor nicht wirken, weil es sich um eine andere Mutationsklasse handelt. In der Tat ist es so, dass die allermeisten Mutationen Krankheitswert haben, aber es gibt einige, bei denen man es eben nicht weiß.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen? – Patientenvertretung, Frau Faber, nichts? – Ja, bitte schön, Frau Dr. Haas.

**Frau Dr. Haas:** An dem Punkt, als Sie eben gefragt haben, habe auch ich Überlegungen zur Zilienbeweglichkeit angestellt. Handelt es sich um eine Art diagnostisches Scheinphänomen, dass man durch die verbesserte Zilienbeweglichkeit Erreger im Sputum messen kann? Oder wie kommt es zustande, dass Sie von mehr Infektionen sprechen? Die Infektion ist ja eigentlich ein klinisches Kriterium und nicht die Diagnose, die sich aus der Erregerdiagnostik des Sputums ergibt. Könnten Sie diesen Punkt noch einmal klarstellen?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich will zwei Dinge dazu sagen. Wenn es dann aber weitergeht, muss ich doch an die Medizinerin, Frau LeCamus, weitergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Als Jurist tröstet mich das zutiefst, dass an den Mediziner weitergegeben wird.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich kann das auch direkt tun. – Momentan ist nicht hundertprozentig klar, wie dieser Effekt zustande kommt. Er ist Gegenstand der laufenden Langzeituntersuchung. Das heißt, das ist also ganz klar ein Punkt, auf den bei laufenden Langzeituntersuchungen geschaut wird und der weiter untersucht wird. Wir gehen davon aus, dass der Effekt so ähnlich ist wie in unserer Stellungnahme beschrieben, das heißt, die entsprechenden Bakterien sind da, treten aber bei Patienten mit einer festen Schleimschicht in den Lungengewebe – ich sage es einmal so – nicht zutage und werden deshalb nicht identifiziert. Mit Ivacaftor und dessen schleimlösender Wirkung hingegen werden sie identifizierbar. Das ist zurzeit unser Stand des Wissens. Wie gesagt: Genauer untersucht wird dieser Punkt im Rahmen der laufenden Langzeituntersuchung. Für alles Weitere müsste ich jetzt an die Medizin weitergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer will etwas zur Medizin sagen? Niemand? Jetzt müssen wir translaten, oder was? Ist es so wichtig, dass wir translaten, oder reicht Ihnen das, Frau Dr. Haas? – Frau Dr. Haas wäre zufrieden.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** The question is: Why do you have a rate of 5 per cent respiratory tract infections under Ivacaftor? Is that the question? – So, in CF patients under Ivacaftor in a clinical trial the first thing we have seen in terms of exacerbations, the respiratory infections that drive the morbidity, is that with Ivacaftor the pulmonary exacerbations themselves are cut down by two. What happens probably – but that's a hypothesis – is: The mechanism of action of the drug is that when you take Ivacaftor as a patient you restore the fluids secretion, and patients probably are, what we call, clear of the mucus. Thus, in the initial phases of the therapy patients have infections of the upper respiratory tract. What does this mean in the long run? We don't know. We cannot say. In the post-approval safety evaluation of patients that is under review by the European authorities this will be looked at as a variable. But in terms of infection we believe that what drives the morbidity and the mortality – which is the pulmonary exacerbations – is cut down by two. So, in terms of infection that's what really counts for patients.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich habe das verstanden – ich glaube, Frau Haas wird es auch verstanden haben –, würde aber trotzdem darum bitten, dass man es, jedenfalls grob, übersetzt, weil wir hier Wert darauf legen müssen, dass die Verhandlungssprache auch bei Anhörungen Deutsch ist. Ich möchte nicht unterstellen, dass das jetzt in der nötigen Tiefe von jedermann erfasst werden konnte – nicht jeder hat unbedingt auch spezialmedizinische und pharmakologische Kenntnisse. Also müsste es – auch fürs Protokoll – grob übersetzt werden.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Im Wesentlichen hat Frau LeCamus noch einmal ausgeführt, was ich bereits gesagt hatte, also die derzeitige Hypothese oder die derzeitige Erklärung, die wir für diesen Effekt haben, und dass er eben durch diese – jetzt einmal vereinfacht formuliert – schleimlösende Wirkung zustande kommt. Sie hat noch einmal besonders betont, dass das, wie gesagt, zum jetzigen Zeitpunkt nicht wirklich bekannt ist, dass aber eben genau aus diesem Grunde im Rahmen der Post-Marketing-Surveillance unter Aufsicht der EMA insbesondere auf diesen Punkt geschaut wird und dieser explizit eine Variable in dieser Post-Marketing-Surveillance ist. Das heißt, wir erwarten, in absehbarer Zeit hierauf eine genauere Antwort geben zu können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Frau Dr. Faber, Ihre Frage hat sich damit erledigt? – Dann haben wir Herrn Rodewyk und Herrn LangHeinrich. Bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Die Frage ist: Haben Sie einfach nur das Sputum untersucht, ohne dass die Patienten irgendwelche klinischen Zeichen einer Infektion hatten? War es also Teil der Studie, dass Sie gesagt hatten: „Wir untersuchen das Sputum auf Erreger“, oder gab es klinische Zeichen der Infektion, die dann dazu geführt haben, dass Sie im Rahmen des Keimnachweises das Sputum untersucht haben? Ich frage, damit ich das richtig verstehe. Die Exazerbationsrate war ja deutlich geringer. Das heißt, eigentlich hätten Sie das Sputum bei diesen Patienten gar nicht untersuchen müssen, weil sie keine Exazerbation hatten. Haben Sie im Rahmen der Studie einfach regelmäßig Sputumanalysen gemacht und dabei festgestellt, dass sie Keime haben, obwohl sie keine klinische Infektion hatten?

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Das war eine Routineuntersuchung. Das war nicht durch eine Exazerbation ausgelöst. Bei jedem Kontrollbesuch hat man das Sputum untersucht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr LangHeinrich, Ihre Frage hat sich damit erledigt? – Frau Dr. Faber, auch Sie hatten Ihre Wortmeldung zurückgezogen. Gibt es dazu noch weitere Anmerkungen? Nein.

Novartis hat auch eine Stellungnahme abgegeben, in der zum einen MCID für einen kombinierten Endpunkt als nicht angemessen angesehen wurde und in der auch allgemeine Anmerkungen gemacht wurden über die Einbeziehung oder Nichteinbeziehung von Experten, Fachgesellschaften und sonstigen Fachleuten, um gegebenenfalls verzerrte Einzelmeinungen auszuschließen. Dann hatten Sie Kritik an einer Formulierung des IQWiG geäußert. Vielleicht können Sie uns kurz sagen, was Ihnen hier ganz besonders auf der Seele brennt und am Herzen liegt. Bitte schön, wer möchte?

**Frau Freyer (Novartis Pharma):** Sie haben gerade nicht unsere Stellungnahme zitiert. In dieser ging es um Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Verbindung mit Orphan Drugs. Wir sagen, dass der Zusatznutzen von Orphan Drugs per Gesetz als belegt gilt. Das Gleiche gilt eben auch bei der Bewertung der Studie 103; dabei geht es um die Fallzahlplanung. Wir haben aber keine weiteren Anmerkungen zu unserer schriftlichen Stellungnahme zu machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Von wem war das dann? Hatten Sie nichts bezüglich Delphi Panel geschrieben?

**Frau Freyer (Novartis Pharma):** Nein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** War das der vfa?

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Die Ausführungen, die Sie vorgetragen haben, stammen aus unserer Stellungnahme. Aber ich hatte mich jetzt nicht gemeldet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dazu kommen wir dann gleich. – Herr Heckemann, bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Eine Frage hätte ich noch. Sie hatten ja geschrieben, die Kosten der Best Supportive Care würden etwa 12.000 Euro im Jahr betragen. Meine Frage ist: Was ist die Best Supportive Care? Das beinhaltet ja mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die Gesamtkosten der medizinischen Betreuung, die ein solcher Patient im Jahr hat. Sind diese Gesamtkosten denn bekannt? Diese Patienten sind ja bekanntermaßen häufig im Krankenhaus, und da erscheinen mir 12.000 Euro mit Sicherheit als nicht ausreichend. Gibt es da eine Zahl?

**Frau Freyer (Novartis Pharma):** Auch die Aussage mit den 12.000 Euro ist nicht Gegenstand unserer Stellungnahme.

(Frau Bickel: Das ist der Hersteller gewesen!)

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Es gibt einige gesundheitsökonomische Zahlen zu den Behandlungskosten bei der Mukoviszidose, die sehr stark vom Schweregrad der Erkrankung abhängig sind. Das heißt, die 12.000 Euro, die genannt werden, sind ein Mittelwert. Das beinhaltet im Wesentlichen die medikamentöse Behandlung, die symptomatische Behandlung, die Herr Francot vorhin angesprochen hat, also insbesondere Antibiotika. Pulmosan<sup>®</sup> wird in einer ganzen Reihe von Fällen verwendet. Es geht um Pankreasenzyme, die zugeführt werden müssen. Das ist also mehr oder minder die Routinetherapie. Diese Zahl umfasst nicht unbedingt die in sicherlich selteneren Fällen vorkommenden sehr schwerwiegenden Ereignisse wie Exazerbationen oder – das ist der Extremfall – eine Lungentransplantation. Dann sprechen wir natürlich über ganz, ganz andere Beträge.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann, bitte.

**Herr Reimann:** Zur Information: Es gibt zwei Untersuchungen aus Deutschland, einmal zur stationären Behandlung von Schreyögg et al. und dann zur ambulanten Behandlung von von der Schulenburg et al. Diese gehen davon aus, dass – abhängig von Schweregrad und Alter und der Besiedlung mit problematischen Keimen, insbesondere Pseudomonas aeruginosa – Behandlungskosten in Höhe von 6.000 bis 24.000 Euro auftreten. Das schließt eine Lungentransplantation aus. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte nimmt glücklicherweise ab. Das muss man ganz klar sagen. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte nimmt natürlich mit dem Alter der Patienten zu – das mittlere Überleben liegt im Moment bei knapp 40 Jahren – und natürlich auch mit dem Auftreten weiterer Komplikationen. Ob jetzt 12.000 Euro Mittelwert ist oder nicht, darüber lässt sich trefflich streiten. Ich bin mir da nicht ganz so sicher.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Ich würde gerne noch einmal auf das Thema Best Supportive Care zurückkommen – Sie hatten ja eine Reihe von medikamentösen Therapien genannt – und gern auf die zwei Studien eingehen. Dazu hätten wir eine Frage. In beiden Zulassungsstudien, 102 und 103, wurde die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung als Begleitmedikation ja explizit ausgeschlossen. Die Patienten durften



also diese Begleitmedikation im Unterschied zur Erweiterungsstudie, in der diese Begleitmedikation zur inhalativen Therapie gestattet war, nicht erhalten. Können Sie erläutern, was die Begründung dafür war, das Studiendesign so zu gestalten?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Das war eine Forderung der FDA für die Planung des Studiendesigns. Das wurde von der FDA gefordert mit der Begründung, dass diese spezifische Therapieform keine Zulassung für die Behandlung der zystischen Fibrose hat. Das war keine Vertex-Entscheidung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Fragen dazu? Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Mit welcher Begründung hat die FDA das denn gefordert? Diese hyperosmolare NaCl-Lösung spielt ja schon eine Rolle. Man kann sich ja vorstellen, dass es etwas mit dieser Chloridmessung im Schweiß zu tun haben könnte. Das war die Interpretation, die wir hatten. Die Begründung der FDA würde mich interessieren.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Die einzige Begründung, die mir bekannt ist, ist die, dass es keine Zulassung für diese Behandlung bei der zystischen Fibrose gibt.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

Dadurch, dass es eine multinationale Studie war, war die Anforderung der FDA natürlich ausschlaggebend für das Studiendesign und konnte nicht ignoriert werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Soweit ich weiß, ist es laut den Leitlinien, zumindest im europäischen Bereich, Bestandteil der Basistherapie, dass man solche hypertonen Kochsalzlösungen einsetzt. Sie haben diese Studie ja auch an europäischen Zentren gemacht. Ist dies dann bei den Patienten abgesetzt worden, oder wie muss man das verstehen? Laut den Leitlinien ist das Teil der Standardbehandlung in Europa.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Die Patienten mussten in dem Falle protokollgerecht behandelt werden. Das heißt, sie durften keine Kochsalzlösung bekommen. Ansonsten wäre das gesamte Trialdesign gefährdet gewesen, und das hätte zu einer Nichtvergleichbarkeit der unterschiedlichen Gruppen geführt. Die weiteren Hintergründe dieser FDA-Forderung können wir nur schlecht kommentieren. Wie gesagt, das einzig uns bekannte Argument der FDA war: Nein, es gibt in den USA keine Zulassung für diese Therapie.

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** In der Langzeitstudie PERSIST wird die Behandlung mit hypertotonischer Kochsalzlösung erlaubt.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** PERSIST ist die laufende Langzeituntersuchung. Hierzu haben wir zurzeit, ich glaube, in einem Fall Daten über 72 Wochen und in einem anderen Fall Daten über 96 Wochen vorliegen. Diese Studie läuft natürlich weiter. Im Rahmen dieser Langzeituntersuchung ist die hypertone Kochsalzlösung als Behandlungsoption gestattet.

(Herr Dr. Kulig: Auch in den USA?)

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Das ist eine Real-Life-Studie.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ja. Es handelt sich um eine nicht vergleichende, der Realität möglichst nah angepasste Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Hat Ihnen das Erhellung gebracht?

**Herr Dr. Kulig:** Ich wollte nur noch einmal eine Bestätigung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es zu dem Themenkomplex weitere Fragen? – Dann würde ich den vfa bitten, sich zu äußern. Teile Ihrer Einlassung hatte ich ja schon vorgetragen, weil es bei mir unter der falschen Überschrift einsortiert war. Das neue Jahr beginnt erfolgsorientiert; das soll aber die heutige Veranstaltung in keinsten Weise trüben. Bitte schön.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Sie hatten ja eingangs gesagt, dass Sie keine Wiederholungen hören wollen. Deswegen beziehe ich mich auf das, was ich zusammen mit der Kollegin Dabisch schriftlich eingereicht habe.

Zu der Frage, wieso dieses Argument hinsichtlich der Befragung der klinischen Sachverständigen oder Experten besonders durch das IQWiG immer wieder vorgebracht wird, möchte ich sagen: Dies geschieht aus dem einfachen Grund, dass, wie Sie wissen, einzelne Meinungen durch die Erfahrung, die Kliniker in ihren eigenen Zentren machen, durchaus verzerrt sein können. Oft sind diese Meinungen sehr kontextbezogen, mit dem Resultat, dass man durchaus auch einem Trugschluss erliegen könnte. Das muss nicht sein, kann aber passieren. Für dieses Problem gibt es ja die Lösung, sozusagen eine Gruppe zu befragen, um zu sehen, ob dieselben Erfahrungen von mehreren Klinikern in unterschiedlichen Zentren geteilt werden. Die Delphi-Methode ist eine mögliche Methode, es strukturiert zu machen; man kann es auch unstrukturiert machen. Das ist das Argument, das sich dahinter verbirgt, nichts anderes.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Anmerkungen? Fragen? – Keine Anmerkungen, keine Fragen.

Herr Dr. Mainz, Jena, hat vorgetragen: Das Fallzahlplanungsargument für die Beurteilung von Orphan Drugs sei nicht angemessen; das hat ja auch Vertex schon vorgetragen. Herr Dr. Mainz hatte auch darauf hingewiesen, dass aus seiner Sicht die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität im Vergleich zur Prognose der Lungenfunktion zweitrangig seien. Herr Mainz ist heute nicht anwesend, aber ich frage: Gibt es dazu noch irgendwelche Anmerkungen? – Nein. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Ich frage noch einmal: Gibt es Fragen?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wenn ich darf, würde ich eine Erklärung dazu abgeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, Sie dürfen alles, zumindest im Rahmen der Geschäftsordnung und der Verfahrensordnung. Damit das jetzt nicht überschäumende Freude bei Ihnen auslöst: Alles, was sich im Rahmen unserer Geschäfts- und Verfahrensordnung abspielt, führt dann doch irgendwie zu Freudlosigkeit. Aber egal, grundsätzlich dürfen Sie alles. Bitte schön.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Noch einmal zu diesem Punkt bei der Studie 103. Ich habe jetzt den Eindruck bekommen, als ob daraus bezüglich der Fallzahlplanung sozusagen ein generelles Problem gemacht wird. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass sich das spezifisch auf die Studie 103 bei den unter 12-jährigen Kindern bezieht. Da gibt es nur wenige Patienten. Dort mit einer klassischen Fallzahlplanung zu arbeiten, ist einfach nicht realistisch und macht keinen Sinn. Ich möchte betonen: Dieses Problem bezieht sich auf die Studie 103 und nur darauf.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja. Das hatten wir auch so gesehen. Ich persönlich bin auch ganz froh darüber, dass es nur so wenige betroffene Kinder gibt, auch wenn das dem Planungswillen mancher dann ein Stück weit zuwiderläuft. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Die Zulassung ist ja ab sechs Jahren erfolgt, trotzdem sind zwei Studien durchgeführt worden: einmal für Patienten zwischen sechs und elf Jahren und dann für Patienten ab zwölf Jahren. War auch das eine Auflage der Zulassungsbehörde? Man hätte ja auch eine Studie machen können, in der man Kinder ab sechs Jahren einschließt.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** Initially, it was thought that the dosage for the younger group would have to be different. If you look at the design of the 103 study in children, you see that there was part one where we had the PK/PD evaluation. The dosage that we chose due to PK modeling was the same. But we wanted to have upfront data regarding the younger population, because CF is a genetic disease. That's why they were separate.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wenn ich das kurz übersetzen darf: Der Grund für diese zwei unterschiedlichen Studien war der, dass Vertex ursprünglich davon ausgegangen ist, dass man für die Kinder und für die Heranwachsenden und Erwachsenen unterschiedliche Dosierungen benötigen würde. Deswegen war der Studie 103 eine pharmakokinetische Studie vorgeschaltet, die auch der Dosisfindung dienen sollte. Man wollte spezifisch für diese Altersgruppe Daten haben. Es stellte sich dann heraus, dass unterschiedliche Dosierungen nicht notwendig oder nicht angebracht waren, so dass man im Nachhinein sagen könnte: Okay, das hätte man auch mit einer Studie machen können. Aber zu dem Zeitpunkt, als diese Studien geplant worden sind, war das eben noch nicht bekannt, und die Möglichkeit unterschiedlicher Dosierungen war zumindest gegeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, haben Sie noch eine Nachfrage? – Ja, bitte.

**Frau Bickel:** Warum haben Sie das dann nicht als Metaanalyse zusammengefasst? Das hätte man an dieser Stelle ja machen können, wenn die Dosierungen nicht anders sind.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Es ist so, dass die Metaanalyse nicht so einfach war. Für die Safety-Aspekte ist sie gemacht worden, dort sind die Daten zusammengefasst worden. Auf der Effektivitätsseite gab es das Problem, dass zum Teil die Endpunkte nicht die gleichen waren, also Exazerbationen bei der 103-Studie nicht mit drin waren, und es auch so war, dass bei den Patienten deutlich höhere FEV1-Ausgangswerte gestattet waren in der 103, das heißt sowohl von den Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenpopulation als auch von den Endpunkten her gab es ein paar Unterschiede, die eine Metaanalyse schwierig machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Damit ist das hinreichend beantwortet. – Eine Frage zum Schluss: Wie schätzen Sie – das ist ja auch schriftlich schon vorgetragen worden – in Ansehung der dargelegten Fakten den Zusatznutzen Ihres Produktes ein? Hoch, höher, am höchsten?

(Heiterkeit)

– Es ist keine rhetorische, sondern eine durchaus ernstgemeinte Frage, um einfach ein Gefühl dafür zu bekommen.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wir nehmen diese Frage natürlich auch sehr ernst. Wie wir in dem Dossier dargelegt haben, gehen wir aus verschiedenen Gründen von der höchsten Nutzenkategorie aus.

Den Punkt Mortalität haben wir jetzt noch nicht diskutiert, aber das ist, glaube ich, schriftlich hinreichend getan worden. Wir haben auch in der vorläufigen Nutzenbewertung durch den G-BA eigentlich keine grundsätzlichen oder wesentlichen Abweichungen von unserer Einschätzung gesehen. Insofern sehen wir jetzt auch keinen Grund, von unserer Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens abzuweichen bzw. diese zu verändern. Wir gehen nach wie vor davon aus, dass es die höchste Stufe ist bzw. unserer Ansicht nach sein sollte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Olberg.

**Frau Olberg:** Ich habe noch eine Frage zu den Patientencharakteristika. Und zwar scheint es so, dass in beiden Studien jeweils zwischen den Studienarmen eine Gruppe vermehrt eine Vortherapie erhalten hat, vorrangig zur pulmonalen Lungenfunktion. Es lässt sich aber nicht erkennen, dass sich bei Patienten zwischen den beiden Armen, was den FEV1-Ausgangswert beispielsweise betrifft, Unterschiede gezeigt hätten, quasi eine Gruppe kränker gewesen wäre. Könnten Sie kurz eine Erklärung dazu geben, wie das zustande gekommen ist?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich bin mir nicht ganz sicher, ob wir die Frage richtig verstanden haben. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist die Frage, wie es zusammenpasst, dass es, obwohl es gewisse Unterschiede in der Vortherapie zwischen den Patientengruppen gegeben hat, keine Unterschiede beim FEV1-Ausgangswert gab. Habe ich das richtig so verstanden?

**Frau Olberg:** Genau. Bei den Patientencharakteristika sieht man ja, dass die Gruppen vergleichbar waren, also die Studienarme in der jeweiligen Gruppe, nicht zwischen den Gruppen. Da gibt es doch Unterschiede. Aber innerhalb einer Studie zwischen den Studienarmen sind die Patientencharakteristika zum größten Teil vergleichbar, also beispielsweise der FEV1-Ausgangswert. Abweichend davon zeigt sich aber, dass wohl Gruppenunterschiede herrschen, was die Vortherapie angeht, vorrangig zur pulmonalen Lungenfunktion, also beispielsweise Wirkstoff Dornase alfa oder das Arzneimittel Seretide®. Haben Sie dazu eine Erklärung?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Im Moment habe ich keine.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** I'm not sure if I understood the question correctly. The patient characteristics were different in terms of treatment before entry between the arms. Does that touch the STRIVE study? In the STRIVE 102 study in adolescents and adults, when we look back at patients a year before they were put on therapy in the clinical trials, the Ivacaftor patients actually had more hospitalizations than the placebo patients. It doesn't mean they were more severe or less severe, it is difficult to say when you look retrospectively. But it might lead to the difference in therapies. However, we know that FEV1 drives mortality and morbidity in cystic fibrosis. And, so, that's why it was the primary criterion in terms of inclusion: to have people that have been stable in terms of their lung function evaluated by FEV1. I hope this answers the question.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ist eine Übersetzung nötig?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es geht nicht um Sie, es geht um alle anderen. Es geht nicht darum, dass es einzelne verstehen, sondern ich muss Wert darauf legen, dass es jeder in diesem Raum ver-

steht, sonst könnte sich jemand später freudig erregt darauf berufen, dass irgendjemand hier irgendetwas nicht verstanden hätte. Also, bitte schön.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Okay. Also der Kommentar bezieht sich auf die 102- oder auch STRIVE-Studie genannte Studie, das heißt also auf die Heranwachsenden und Erwachsenen. Es war so – und das geht bis ein Jahr, bevor die Ivacaftor-Therapie begann –, dass es innerhalb der Vortherapie Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gegeben hat, so war zum Beispiel die Rate der Hospitalisierungen in der späteren Ivacaftor-Gruppe höher als in der späteren Placebo-Gruppe.

Dazu, ob das möglicherweise hier einen Einfluss gehabt haben könnte, kann man generell sagen: Dadurch, dass FEV1 als wichtigster Marker für Morbidität und Mortalität das Kernkriterium war, um die Vergleichbarkeit der Studiengruppen sicherzustellen, ist eben in erster Linie FEV1 und auch eine Stabilität des FEV1 als Kriterium benutzt worden, und diese möglichen Unterschiede in der Vortherapie wurden als nicht so bedeutsam betrachtet. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Olberg hatte ja schon gesagt, dass ihre Frage beantwortet war, nachdem englisch vorgetragen wurde. Meine Frage: Hat sich aus der Übersetzung heraus für jemand anderen noch eine Frage ergeben? – Herr LangHeinrich, bitte schön.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Ich möchte wissen, wie sich das ergeben hat, dass in der Ivacaftor-Gruppe mehr Hospitalisierungen waren?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ein Jahr vor dem Studienstart hat sich einfach gezeigt, dass für die Patienten, die dann ein Jahr später zur Ivacaftor-Gruppe wurden, die Hospitalisierungsrate ein Jahr zuvor höher war als bei den Patienten, die dann später zu Placebo-Patienten wurden.

**Herr Dr. LangHeinrich:** War das ein zufälliges Ergebnis?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wir haben keine mögliche Erklärung dafür.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Er hat es ja gesagt: zufällig. – Frau Nahnauer, jetzt die Frage.

**Frau Dr. Nahnauer:** Haben Sie Erkenntnisse darüber, inwieweit sich bei der Vortherapie bzw. der Begleittherapie unter Ivacaftor der Verbrauch von Antibiotika oder von Beimedikationen reduziert, inwieweit er zurückgeht?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Nein, dazu können wir im Moment nichts Konkretes sagen.

**Frau Dr. Nahnauer:** 96 Wochen ist ja schon ganz schön lange. Haben Sie dort Erkenntnisse zur Hospitalisierung?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Diese Verlängerungsstudie, die wir zur Hospitalisierung haben, ist eine nicht vergleichende Studie. Es gibt eine Reduktion in den Hospitalisierungen in den 96 Wochen, aber es ist, wie gesagt, eine Open-Label-Verlängerungsstudie.

**Frau Dr. Nahnauer:** Das haben wir verstanden. Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann, bitte.

**Herr Reimann:** Also, eigentlich habe ich Fragen zum Thema „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, wenn das jetzt angebracht ist, Herr Vorsitzender.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann machen Sie das. Sonst sind wir fertig.

**Herr Reimann:** Mich würde interessieren: Was halten Sie für angemessen, um eine qualitätsgesicherte Anwendung dieses ja nun nicht sehr günstigen Arzneimittels sicherzustellen?

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Ivacaftor ist ein Beispiel für eine persönliche Medizin, und wir haben einen genetischen Test, der genau die Patienten identifiziert, bei denen Ivacaftor funktioniert. Spiegelbildlich zeigt dieser auch genau die Patienten, bei denen Ivacaftor nicht funktioniert. Dieser Test ist bei über 90 Prozent von Mukoviszidose-Patienten meist schon kurz nach der Geburt gemacht worden. Diese Information existiert also.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann.

**Herr Reimann:** Wenn Sie eine Nachfrage gestatten: Ganz klar, das Arzneimittel ist ja nur indiziert für Patienten mit G551D-Mutation. Voraussetzung ist natürlich, dass eine entsprechende Mutationsanalyse gemacht und diese Mutation nachgewiesen wurde. Sehen Sie weitere Notwendigkeiten, um eine qualitätsgesicherte Anwendung sicherzustellen?

Um es direkt zu sagen: Es handelt sich um ein Arzneimittel, das erhebliche Therapiekosten auslöst und das natürlich potenziellen Nutzen für den Patienten haben kann. Aber was halten Sie für angemessen für die Überprüfung des Intervalls, um einen Non-Responder, um Patienten, die nicht respondieren, zu identifizieren? Die können ja, wie wir wissen, aus vielen Gründen nicht respondieren: aus biologischen Gründen, aber natürlich auch aus mangelnder Adhärenz. Welchen Zeitraum halten Sie da für angemessen, und welche Strukturmerkmale halten Sie für notwendig, um sicherstellen, dass die Einrichtung, die die Ersteinstellung vornimmt, tatsächlich auch weiß, was sie tut?

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Wir haben keine Untergruppen gesehen, die man generell als Non-Responder identifizieren könnte. – Ich werde meine Kollegin aus der Medizin konsultieren.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** So, two things. When we looked at the patient demographics, at baseline we could not identify either from gender, age, weight, level of FEV1 whether it would be below or over 70 per cent. We could not predict which patients would respond better or not. We have not been able to do so probably because the numbers of patients are too low to correlate sweat chloride and because every single patient lowered his sweat chlorides very significantly. So, we have not been able to correlate this with the FEV1 response. So, it's very difficult to use sweat chloride as a measure of response clinically.

We looked at something else retrospectively; so, it's a post-hoc analysis, but still we looked at it. We looked at all the patients that we considered had a lower FEV1 response. That was 5 per cent points absolute change or lower. And then these patients actually, whether it'd be in the adult, the adolescent trial or in the child trial ENVISION, even in these patients there is a clinically significant response in pulmonary exacerbations in STRIVE in weight and in FEV1. Even if the FEV1 increase is lower than in the bigger group of Ivacaftor patients, it's still bigger than with those patients on placebo.

So, it's very difficult to identify a patient who does not respond. We haven't found any that does not respond clinically at all. Now, the response – when it happens – happens soon, within 15 days. 15 days was the first time point in the clinical trials, so it may be before, but we don't know. So, at 15

days, which was the first time point, you should have a response. We see it also in the phase 2 trial that was published in the *New England Journal* previously: When you stop Ivacaftor the sweat chloride bumps back up. It's a switch on, switch off. So, from a clinical perspective it is probably very easy to see if a patient is on the drug or not and responding or not.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann nochmals.

**Herr Reimann:** So, if I got this right: You say that at the latest after four weeks you would expect a response to the drug.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann!

**Herr Reimann:** Ich übersetze es sofort. – So if the patient isn't responding after four weeks, you would recommend to withdraw the drug. Is that correct? – Also, meine Übersetzung – –

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** No. It's not correct.

**Herr Reimann:** Okay.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung! Achtung! Herr Reimann, ich darf Sie jetzt bitten, zunächst das zu übersetzen, weil gerade die Patientenvertretung bei diversen Informationsveranstaltungen immer sehr großen Wert darauf legt, dass die Geschäftssprache Deutsch ist. Dass dann ein auch nur themenbezogener Patientenvertreter diese Regel durchbricht, muss ich als einigermaßen ungewöhnlich bezeichnen. Übersetzen Sie es bitte, und dann bekommen wir die Antwort in Deutsch, und dann diskutieren wir alle gemeinsam.

**Herr Reimann:** Herr Vorsitzender, ich wollte es gerade übersetzen. Aber Sie haben mich unterbrochen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, aber üblicherweise erteile ich hier das Wort, und üblicherweise findet hier keine Zwiesprache statt. Ich bitte auch Sie, sich daran zu halten. Also, bitte schön.

**Herr Reimann:** Ich hatte mich gemeldet. Meine Frage war – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ob Sie sich gemeldet haben, spielt keine Rolle. Ob ich Ihnen das Wort erteilt habe, spielt eine Rolle, und das haben Sie jetzt.

**Herr Reimann:** Meine Frage war, ob man aus der Antwort von Frau LeCamus schließen kann, dass spätestens ab vier Wochen ein Responder-Patient erkannt werden kann, das heißt, ob man sagen kann, dass, wenn der Patient innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Medikation nicht reagiert, ein Absetzen angezeigt wäre. Das war meine Frage.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich glaube, Frau LeCamus ist darauf in ihrem etwas längeren Statement schon eingegangen, sodass ich in der Übersetzung verkürzen kann.

Sie hat darauf hingewiesen, dass es nicht möglich war, irgendeine Subgruppe anhand von Alter, Geschlecht, Gewicht, FEV1-Ausgangswert oder was auch immer zu definieren, die nicht auf Ivacaftor angesprochen hat. Es gibt also keine Subgruppen, die nicht auf Ivacaftor ansprechen. Wenn man hingegen den Schweißtest als Marker nimmt, der sicherlich nicht dazu geeignet ist, irgendwelche klinischen Dinge wie FEV1 vorherzusagen, kann man sehen, dass Ivacaftor eine On-off-Therapie ist.

Das heißt, sobald man Ivacaftor gibt, geht der Schweißgehalt signifikant nach unten; sobald man es absetzt, geht es sehr, sehr schnell wieder auf den Ausgangswert hinauf. Insofern haben wir keine Daten dazu, dass es möglich wäre, Ivacaftor nach einer gewissen Zeit abzusetzen. Nach den Daten, die wir haben, ist das nicht möglich und keine gute Idee.

Was wir hingegen wissen, ist, dass die Patienten in aller Regel innerhalb von 15 Tagen ansprechen. Das läuft – dahin ging ja auch Ihre Frage – letztendlich darauf hinaus, dass, wenn nach vier Wochen kein Ansprechen zu sehen ist, dann auch keines zu erwarten wäre. Wobei man sagen muss: Wirkliche Non-Responder haben wir nicht gesehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Herr Heckemann und Herr Reimann. Bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Es waren ja hier durch die Ein- und Ausschlusskriterien die Patienten mit der schweren Lungenerkrankung nicht dabei. Ich gehe aber davon aus, dass diese Behandlung für sie besonders wichtig ist und dass sie in der praktischen Therapie nicht von ihr ausgeschlossen werden. Das wäre als Frage noch einmal zu formulieren.

Meine zweite Frage lautet: Es ist sehr schwer einzuordnen, was die prozentuale Veränderung von 10 und 12 Prozent bei FEV1 bedeutet. Wäre es möglich, zu sagen, wie hoch die prozentuale Veränderung hätte sein müssen, um eine Normalisierung zu bekommen? Die ist sicher bei der Erkrankung nicht erreichbar; es geht mir nur darum, die Zahl ein bisschen besser einordnen zu können. Ich kann mit 10 Prozent wenig anfangen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Becker.

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Eine Normalisierung ist nicht möglich bei Patienten, die eine existierende pulmonale Krankheit haben. Diese haben Narben und andere permanente Schäden im Lungengewebe. Wir können allerdings die Situation stabilisieren; und das ist auch sehr wichtig.

Sie haben auch gefragt, was bei den Patienten mit schweren Erkrankungen geschieht, das heißt bei Patienten mit weniger als 40 Prozent FEV1. Das ist ein Maß der Lungenfunktion. Dazu möchte ich mich gerne mit meiner Kollegin beraten.

(Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Vielleicht noch ein kurzer Kommentar zu der Frage nach dem Normalwert des FEV1. Der Normalwert per definitionem ist 100; das entspricht 100 Prozent des erwarteten, sprich auch altersentsprechenden Wertes. Das heißt, die tatsächliche Lungenfunktion bleibt zwar beim Gesunden immer bei 100, geht trotzdem altersentsprechend natürlich langsam zurück. Aber das repräsentiert dieser Wert 100.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** We have conducted a named patient program that was an expanded access program first opened in the United States over a year ago. That stopped when it was approved in the United States. The named patient program is still open in Europe and Australia, it is open to those patients that have an FEV1 below 40 per cent. We have over 100 patients in this program. These patients receive results; they are very consistent with those from the clinical trials in terms of gaining FEV1 and gain in weight. The data are very scarce because it's a named patient program; it's not a clinical trial. Some of these data have been published or at least presented at the Muko e. V. conference in Germany. There were 17 patients in Germany in this program.



**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte kurz übersetzen.

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Die kurze Übersetzung lautet: Wir werden diese Frage studieren. Wir haben aber einige Informationen aus dem STRIVE-Trial, weil die 40-Prozent-Grenze beim Screening das Gate war, das bei Patienten erlaubt war, die an klinischen Versuchen teilnahmen. Aber vor Beginn der Versuche gab es in acht Fällen oder so eine Verschlechterung, sodass wir eine Handvoll Patienten hatten, die unter 40 Prozent FEV1 hatten, also eine sehr schwere Lungenkrankheit hatten. Bei diesen Patienten haben wir Verbesserungen gesehen, die ähnlich waren wie bei den Patienten mit über 40 Prozent. Beantwortet das die Frage?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Vielleicht noch kurz ergänzend: Es gibt darüber hinaus ein sogenanntes Named-Patient-Programm, das heißt ein Programm, bei dem Patienten, die namentlich bekannt sind, Zugang zu Ivacaftor haben, obwohl sie eigentlich die Kriterien nicht unbedingt erfüllen, in dem Fall das Kriterium „FEV1 von mindestens 40 Prozent“. Dieses Programm läuft in den USA, in Europa und auch in Australien. Darin sind bisher über 100 Patienten eingeschlossen, wie gesagt, alle mit einem FEV1 von weniger als 40 Prozent. Die Ergebnisse, die man bisher sieht, sind sehr konsistent mit den Ergebnissen aus den klinischen Prüfungen, obwohl natürlich so ein Named-Patient-Programm an sich selber keine klinische Studie ist, aber doch halt Hinweise darauf liefert, wie sich Patienten mit diesen Bedingungen verhalten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann, bitte.

**Herr Reimann:** Ich möchte noch einmal auf die Voraussetzungen für die qualitätsgesicherte Anwendung zurückkommen. Wir hatten herausgearbeitet: G551D – natürlich – und Absetzen nach vier Wochen, wenn der Patient nicht reagiert.

Meine dritte Frage war ja, inwiefern Sie es für erforderlich halten, dass die Anwendung zuerst in einem anerkannten CF-Zentrum eingeführt wird. Oder ist das egal?

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** I think it's an excellent question, probably not for us to answer.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Richtig.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** I would leave it in the hand of the CF expert community. As a medic I would definitely prefer CF centers that have the expertise to organize care. But it's a personal response; it's definitely not a Vertex response.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die Antwort lautet, dass die Frage gut war, aber eigentlich nicht vom pharmazeutischen Unternehmer zu beantworten ist, sondern von denjenigen, die Verantwortung für Arzneimittelsicherung und qualitätsgesicherte Anwendung tragen. Es ist schade, dass der Kliniker heute nicht da ist. Das ist eine Fragestellung, mit der auch wir uns befassen müssen. – Wir haben jetzt Frau Zentner und Frau Eckhardt.

**Frau Dr. Zentner:** Ich habe noch eine Frage zum Endpunkt Exazerbationen. Sie haben ja erwähnt, dass es in den Zulassungsstudien sowohl signifikante Unterschiede bei den Kindern als auch bei den Jugendlichen und Erwachsenen gab. Mich würde Ihre Einschätzung zur Nachhaltigkeit dieser Effekte interessieren, denn zumindest die EMA hat da ja schon Langzeitdaten gefordert, weil gewisse Zweifel bestehen, ob dieser Effekt wirklich langfristig nachweisbar bleibt.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Also zum einen: Die Exazerbationen selber waren ja nur in 102 ein Endpunkt, also bei den Heranwachsenden und Erwachsenen. Mir sind jetzt aus den 96-Wochen-Daten keine Hinweise bekannt, die auf irgendeine Abschwächung des Effektes hinweisen würden.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Herrn Becker (Vertex Pharmaceuticals))

Der Abstand bleibt also auch in den 96-Wochen-Daten gleich. Wir sehen keine Hinweise darauf, dass der Effekt in irgendeiner Weise ausgewaschen wird oder abnimmt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Nur noch einmal eine Nachfrage: Die EMA hat Sie ja gebeten, noch eine Extensionsstudie, also eine Langzeitbeobachtung zu machen. Welche Endpunkte hat die EMA da besonders in den Fokus genommen?

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** The variables in the long-term study are long-term safety, looking specifically at the six- to eleven-year-olds, looking at the patients with hepatic impairment and looking at the patients with CF and cardiac diseases. We will also be looking at pregnancies, because pregnancy was, as usual, an exclusion criterion in our clinical trials. And we will also be looking at death rates and side effects. It's really long-term safety only. Patients will be looked at in the UK and the US for five years. We recognize that there are good registries elsewhere in the world but by covering the US and the UK – they use the same processes to register their patients – we cover more than half of the target population in the world.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte kurz übersetzen.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Kurze Übersetzung: Diese von der EMA geforderte Langzeitbeobachtung bezieht sich nahezu ausschließlich auf die Sicherheitsaspekte und die Verträglichkeitsaspekte, nicht so sehr auf die Effektivitätsaspekte. Bei den Punkten, die untersucht werden, geht es speziell um die Verträglichkeit bei den sechs- bis elfjährigen Patienten. Es geht um Patienten mit Leberfunktionsstörungen, es geht um Patienten mit kardialen Erkrankungen, Komorbiditäten. Es geht um die Frage, welchen Einfluss Ivacaftor auf eine Schwangerschaft hat und umgekehrt. Es wird auch auf die Überlebensraten geschaut. Das passiert in Patientenregistern in den USA und dem UK für mindestens fünf Jahre. USA und UK wurden deshalb ausgewählt, weil in diesen beiden Ländern die Registrierungsprozesse für Patienten sehr, sehr ähnlich sind und damit eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Gleichzeitig decken diese beiden Register etwa 50 Prozent aller Patienten ab.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** The other variables we will be looking at are the specific patients with FEV1 below 40 per cent, and we will also be looking at pulmonary exacerbations and the changes in the sputum in the long run.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Eine weitere Variable, die noch betrachtet wird, ist der Effekt, über den wir vorhin schon diskutiert haben: FEV1 unter 40 Prozent. Dann geht es um die pulmonalen Exazerbationen, und es geht um – auch darüber haben wir schon diskutiert – diese Infektionsrate, diese Bakterienrate im Sputum.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wieso waren die unter 40er, die jetzt nachbetrachtet werden, nicht von Anfang an dabei? Weil erwartet wird, dass es hier kein entsprechendes Ansprechen gibt, oder?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich möchte sichergehen. Moment.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

Es ging dabei darum, eine stabile Patientenpopulation zu haben, und das ist offensichtlich ein generelles Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für sämtliche Studien, die bisher bei der zystischen Fibrose gemacht worden sind. Es ist also eine Art Standardverfahren oder Standardausschlusskriterium.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Also nicht ergebnisgeleitet?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Nein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Soweit wir es beurteilen können. Okay.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** Last point regarding the safety long-term evaluation. This is a proposal that is under review with the European authorities, so we don't have the final version yet.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Der letzte Punkt hierzu. Alles, was wir zur Langzeitbeobachtung gesagt haben, ist zurzeit noch unter Review durch die europäischen Behörden, also im Wesentlichen die EMA. Das heißt, das ist nicht notwendigerweise endgültig. Ich wüsste jetzt nicht, weshalb es große Abweichungen geben sollte, aber technisch ist das momentan ein Vorschlag, der evaluiert wird, jedoch noch nicht final ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Eckhardt, bitte.

**Frau Eckhardt:** Ich wollte noch einmal auf die Responder-Patienten zurückkommen. So ganz ist mir nicht klar, ob Sie jetzt eine Notwendigkeit sehen, Responder zu überprüfen, oder ob Sie der Auffassung sind, dass es eigentlich keine Non-Responder gibt, weil Sie bei allen Patienten, auch wenn sie nicht diese Veränderungen beim FEV1 erreicht haben, Unterschiede bezüglich der Exazerbationsraten und anderen Punkten gesehen haben. Könnten Sie das noch einmal darstellen?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Zum letzten Punkt: Ja, es ist richtig, auch bei den Patienten, die eine Verbesserung des FEV1 um weniger als 5 Prozent hatten, hat es eine ganze Reihe von anderen klinisch signifikanten Verbesserungen gegeben, sodass wir sie nicht als Non-Responder bezeichnen würden.

Wir haben, wie gesagt, weiterhin beobachtet, dass die Patienten prinzipiell nach 15 Tagen ein Ansprechen gezeigt haben, sodass wir uns – dies wurde vorhin schon kurz andiskutiert – zum Beispiel eine Regelung vorstellen könnten, derzufolge es für die Patienten, die nach vier Wochen nicht angesprochen haben, nicht wirklich Sinn macht, die Ivacaftor-Therapie fortzuführen. Aber, wie gesagt, das ist eine theoretische Überlegung. In den Studien haben wir so etwas nicht gesehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ich habe jetzt noch drei Wortmeldungen, dann schließe ich die Rednerliste. Ich sage ausdrücklich: Wir machen hier kein pharmakologisches Symposium, in dem über alle Fragen, die von allgemeinem Interesse sind, diskutiert wird, sondern wir machen eine Anhörung. Deshalb bitte ich wirklich, die Fragen jetzt auf den Punkt zu konzentrieren.

Herr Reimann, bitte schön, danach Herr Heckemann und Herr Lack.

**Herr Reimann:** Die vorletzte Beantwortung hat bei mir wiederum eine Frage ausgelöst. War nun FEV1 kleiner 40 Prozent ein Ausschlusskriterium bei der 770-102-Studie oder nicht?

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

Jetzt habe ich auf Deutsch gefragt, und jetzt haben wir auf der anderen Seite wieder die Übersetzungsprobleme.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist auch richtig. Ihre Frage hat jetzt jeder verstanden, und die Antwort bekommen wir übersetzt.

Es war ein Ausschlusskriterium. Diese Frage ist hier eben schon so beantwortet worden, und das ist nicht willkürlich gesetzt, sondern es ist Standard bei allen Studien dieser Art. Das ist hier eben so gesagt worden.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) nickt)

**Herr Reimann:** Dann habe ich aber eine Nachfrage: Ist der Range des Ausgangswertes des FEV1 bei der Studienpopulation der Studie 102 in der Zusammenfassung mit 31 bis 98 Prozent richtig wiedergegeben? Wie ist das dann zu erklären?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Das ist so zu erklären, dass einige Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings noch ein FEV1 von 40 Prozent hatten, zum Zeitpunkt des tatsächlichen Studienbeginns eine Verschlechterung hatten und faktisch unter 40 Prozent waren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist auch schon gesagt worden. – Herr Heckemann, Herr Lack.

**Herr Dr. Heckemann:** Jetzt greifen wir das Thema auf, das ich vorhin schon angesprochen hatte, als ich die 10 Prozent nicht richtig bewerten konnte. Jetzt weiß ich, dass Patienten mit FEV1 unter 40 ausgeschlossen wurden. Der Durchschnitt muss also mindestens 50 gewesen sein. Ich komme zu meiner Frage. Es geht bei 10 Prozent mehr um Absolutprozent; das bedeutet, aus 50 werden 60, nicht 55. Sie sagten aber vorhin, dass es auch welche gab, die weniger als 5 Prozent Verbesserung hatten. Dann muss es ja auch viele gegeben haben, die weit über 10 Prozent Verbesserung hatten. Sind diese beiden dann am Ende wirklich noch vergleichbar? Kann ich sagen, dass das sowohl auf den mit 15 Prozent als auch auf den mit 5 Prozent Verbesserung zutrifft? Damit sind wir auf jeden Fall bei der Frage: Wie bewerte ich in Zukunft die Therapie, und wer bekommt alles die Therapie? Ist es wirklich richtig, dass auch der, der nur 5 Prozent Verbesserung hat, weiterhin die gleiche Therapie bekommt wie der, der vielleicht 20 Prozent Verbesserung hat? Hinsichtlich der Kosten wäre das eine interessante Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie können uns eine Antwort geben. Ich sage, das ist eine Frage, die eigentlich der Gemeinsame Bundesausschuss beantworten muss. Aber Sie können uns vielleicht eine Hilfestellung geben, weil wir ja die Aufgabe haben, unter anderem auf Basis der Ergebnisse, die hier vorliegen, und der Studien zu sagen, für wen es Sinn macht und für wen nicht. Wir haben ja schon Subgruppen und Subpopulationen gebildet und dann entsprechende Verordnungseinschränkungen vorgenommen. Bitte schön, geben Sie uns Hinweise.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich denke, das haben wir bereits getan. Wie bereits ausgeführt, wurden auch bei den Patienten, deren Verbesserung des FEV1 weniger als 5 Prozent betrug, sehr signifikante und relevante Verbesserungen gesehen. Es ist, glaube ich, nicht unsere Aufgabe, zu sagen, wo man da jetzt eine Grenze ziehen sollte oder ob überhaupt eine Grenze gezogen werden sollte. Dazu, denke ich, sollten wir uns vonseiten der Firma nicht äußern. Das sollten wir dem G-BA überlassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lack. – Die Frage hat sich erledigt. Dann frage ich der guten Ordnung halber noch einmal: Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch Fragen zu den Patientenzahlen. Einmal wird auf 79 Zentren Bezug genommen. Da wäre die Frage: Gibt es weitere Zentren, oder findet die Behandlung auch im niedergelassenen Bereich statt? Dann ist aufgefallen, dass Sie die Verstorbenen bei Ihrer Berechnung herausrechnen, das IQWiG hingegen nicht. Vielleicht könnten Sie dazu kurz etwas sagen.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wir sind der Ansicht, dass es relativ unwahrscheinlich ist, dass verstorbene Patienten Ivacaftor bekommen. Aus dem Grund haben wir es für angemessen gehalten, sie aus der Berechnung herauszunehmen. Bis auf diesen Punkt sind wir mit der IQWiG-Berechnung aber völlig d'accord. Wir haben, wie auch in unserer Stellungnahme schriftlich dargelegt, die neuesten, gerade verfügbar gewordenen Zahlen herangezogen, sodass sich eine kleine Abweichung ergibt. Das heißt, wir gehen von rund 170 Patienten aus. Die Frage, wie viele Patienten außerhalb der hier erfassten Zentren behandelt werden, können wir nicht exakt beantworten. Wir gehen davon aus – das weiß Herr Reimann vielleicht sogar besser als wir –, dass es eine kleine und überschaubare Zahl ist. Aber wir können das nicht wirklich sicher quantifizieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Hier wird jetzt niemandem das Wort abgeschnitten. Ich sage nur: Das war das letzte Mal, dass wir solch eine Anhörung im Rahmen einer Sitzung gemacht haben. In Zukunft werden separate Anhörungstage festgesetzt, damit wir über die Dinge auch mit der gebührenden Sorgfalt diskutieren können. – Herr Reimann und dann Frau Zentner. Bitte sehr.

**Herr Reimann:** Hat sich erledigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, bitte. Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Reimann:** Ich sagte ja: Es hat sich erledigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zentner, bitte.

**Frau Zentner:** Ich schließe unmittelbar an die Nachfrage von Herrn Nell an. Sie hatten ja erwähnt, dass Sie die Verstorbenen herausgerechnet haben. In der Datenbank bilden Sie ja Daten von 1995 bis 2011 ab. Das gesamte Jahr 2011 ist dort aufgeführt. Jetzt die Frage an Sie: Warum rechnen Sie sämtliche Verstorbene aus dieser Patientenzahl heraus, einschließlich die, die das gesamte Jahr 2011 abbilden? Die werden ja nicht alle am 1. Januar verstorben sein.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Okay, das ist ein Punkt. Die Informationen über den genauen Todeszeitpunkt dieser Patienten lagen uns schlichtweg nicht vor, um das dann sozusagen teilweise pro rata hineinzurechnen. Diese Informationen liegen schlichtweg nicht vor.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei unseren Gästen für die aus meiner Sicht überraschend lange Anhörung. Sie können daraus ersehen, dass wir uns die Dinge nicht einfach machen und durchaus bemüht sind, über die Fragestellungen, die von allgemeinem Interesse sind, offen zu diskutieren. Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben und dass Sie dann auch noch als Übersetzer tätig waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Wir werden uns dann mit der gebotenen Ernsthaftigkeit mit der Bewertung beschäftigen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.38 Uhr