

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. April 2019  
von 15:36 Uhr bis 16:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert

Frau Dr. Tyler-Weisshaupt

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

Herr Dr. Dr. Banik

Herr Dr. Bönisch

Frau Schmeding

Herr Zinggeler

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Matthias

Herr Meyer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler

Angemeldeter Teilnehmer für die **Universitätsmedizin Essen:**

Herr Dr. Sutharsan

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:36 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum Verfahren gemäß § 35a, Nutzenbewertung Symkevi, Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. März 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Vertex, zum anderen als Kliniker Herr Professor Tümmler und Herr Christian Herzog, Herr Professor Dr. Mainz, Herr Dr. Sutharsan und Frau Dr. Nährig, außerdem der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller, BIO Deutschland und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst für das von uns geführte Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Für Vertex müssten Herr Dr. Dr. Banik, Herr Dr. Bönisch, Frau Schmeding und Herr Zinggeler da sein – ja. Für BIO Deutschland müssten Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weisshaupt da sein – ja –, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Wilken und Herr Meyer – ja –, dann für die Medizinische Hochschule Hannover Professor Dr. Dr. Tümmler – ja. Noch nicht anwesend ist Herr Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin Essen. Für den vfa müssten Herr Rasch und Herr Werner anwesend sein – ja. – Herr Werner, Sie sind immer noch beim vfa? – Okay. Somit sind alle Anwesenden begrüßt. Oder ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann werde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses darzustellen und relevante Punkte anzusprechen. Wir werden uns danach mit verschiedenen Fragen an die Kliniker wenden. Vom pU würde mich interessieren, wieso der SF-12 zur Erfassung der Lebensqualität nur im Anwendungsgebiet B im Dossier ausgewertet worden ist. Gibt es dafür eine Ratio?

Von den Klinikern würde mich nachher interessieren, welche Rolle der FEV<sub>1</sub> im klinischen Alltag in der Indikation zystische Fibrose spielt, ebenso die Frage, ob jede intravenöse Antibiotikatherapie mit einer schweren pulmonalen Exazerbation assoziiert ist oder die i.v.-Darreichung vom Erregerspektrum abhängig ist. Das ist eine Fragestellung, über die wir auch sprechen sollten. Aber, wie gesagt, zuerst mal erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Zinggeler.

**Herr Zinggeler (Vertex Pharmaceuticals):** Vielen Dank für die einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Schönen guten Tag! Wir freuen uns, dass wir hier sind, um über den Zusatznutzen von Symkevi zu reden.

Vertex ist ein global tätiges Biotechnologieunternehmen, das sich das Ziel gesetzt hat, innovative Medikamente für seltene Erkrankungen zu entwickeln. Wir konzentrieren uns besonders auf zystische Fibrose. Wir forschen hierzu schon seit 20 Jahren mit dem Ziel, dass wir für alle betroffenen Menschen eine kausale Therapie entwickeln, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt. Mukoviszidose ist eine seltene lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Das mittlere Sterbealter in Deutschland liegt bei 33 Jahren. Dank dem in Deutschland seit 2016 bestehenden Neugeborenenenscreening-Programm können die Patienten früh diagnostiziert und bestmöglich früh versorgt werden.

Der Fehler bei CF liegt im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Die Strategie von Vertex ist, dass wir hochpräzise innovative Arzneimittel entwickeln, die die Ursache dieser Erkrankung angehen und spezifisch den Fehler in dem CRFT-Protein korrigieren. Wir nennen das CFTR-Modulation. Dies sorgt also dafür, dass das Protein wieder funktioniert.

Jetzt sind wir bei Symkevi, unserem dritten Produkt – wir sind schon einen Schritt weitergekommen –, das hier ein neues Anwendungsgebiet für Patienten eröffnet, die zuvor keine Möglichkeit für eine kausale Therapie hatten, also eine Therapie, die bei der Ursache der Erkrankung ansetzt. Symkevi ist auch zugelassen für Patienten mit F508del-homozygot-Mutationen ab 12 Jahren. Wir sehen bei Symkevi eine deutliche Verbesserung in der Lungenfunktion, weniger Exazerbationen, eine deutliche Verbesserung bei der Lebensqualität, und dies mit einem Nebenwirkungsprofil wie Placebo.

Damit bin ich am Ende meiner einführenden Worte, und wenn Sie es mir erlauben, Herr Vorsitzender, möchte ich gern das Wort an Dr. Clemens Bönisch übergeben, der die spezifischen medizinischen Fragen, die Sie gestellt haben, besser beantworten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Bönisch, bitte schön.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich gehe auf zwei Punkte näher ein; zunächst auf die Erkrankung an sich, Mukoviszidose, und im Anschluss auf Symkevi, die Wirkstoffkombination, wegen der wir heute hier sind, und darauf, was sie für die Patienten in den beiden Anwendungsgebieten bedeutet.

Mukoviszidose ist eine angeborene, schwere, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallengänge, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Es kommt zu strukturellen Schäden, zur Einschränkung der Organfunktion und letztendlich zum Organversagen. Die Haupttodesursache bei Mukoviszidose ist die Lungenbeteiligung: Acht von zehn der Betroffenen sterben daran.

Die Ursache der Mukoviszidose sind Mutationen im CFTR-Gen. CFTR kodiert für einen Chloridkanal und ist essenziell für eine flüssige mobile Schleimschicht, und das ist wiederum wichtig, um die Keimlasten der Lunge gering zu halten. Mutationen führen nun dazu, dass kein oder nur sehr wenig CFTR-Chloridkanal produziert wird bzw. dass er in seiner Funktion stark eingeschränkt ist. Momentan sind knapp 350 krankheitsverursachende CFTR-Mutationen bekannt. F508del ist die mit Abstand häufigste und eine sehr schwerwiegende CFTR-Mutation. Das Fehlen einer einzigen Aminosäure hat hier schwerwiegende Konsequenzen: Es kommt fast kein CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche an, und das, was ankommt, ist defekt.

Einer von zwei Patienten in Deutschland ist F508del-homozygot, trägt diese Mutation also auf beiden Allelen. Diese Patienten ab zwölf Jahren bilden das Anwendungsgebiet A von Symkevi. Das Anwendungsgebiet B bilden Patienten mit einer F508del-Mutation und einer von insgesamt 14 CFTR-Mutationen mit Restfunktion auf dem zweiten Allel. Diese Patienten zeigen zwar, verglichen mit F508del-homozygoten Patienten, in der Regel eine verzögerte Krankheitsmanifestation, sterben jedoch noch immer circa 20 bis 25 Jahre früher als die Allgemeinbevölkerung.

Wie wirkt Symkevi, wie verbessert Symkevi die CFTR-Funktion? Wie anfänglich schon gesagt, ist Symkevi eine Wirkstoffkombination. Es enthält zwei Wirkstoffe, Tezacaftor und Ivacaftor. Symkevi setzt direkt am CFTR-Chloridkanal an, also kausal an der Krankheitsursache. Zunächst erhöht Tezacaftor die Anzahl der verfügbaren CFTR-Chloridkanäle an der Zelloberfläche, und dann verbessert Ivacaftor zusätzlich deren Funktion.

Aber was bedeutet Symkevi nun wirklich für die Patienten in den beiden Anwendungsgebieten? Für die Patienten im Anwendungsgebiet B, also diejenigen Patienten mit einer CFTR-Restfunktionsmutation, ist Symkevi die erste kausale Therapieoption überhaupt. Wir sehen, dass diese Patienten enorm von der Therapie profitieren; das sehen wir einerseits in der deutlichen Verbesserung der Lungen-

funktion, aber insbesondere und direkt für die Patienten spürbar in der Verbesserung der Lebensqualität. Für die Patienten im Anwendungsgebiet A, also die F508del-homozygoten Patienten, ist Symkevi eine neue, mit Vorteilen versehene kausale Therapieoption. Symkevi verbessert die Lungenfunktion, reduziert die Anzahl pulmonaler Exazerbationen und verbessert spürbar die Lebensqualität, und dies alles mit einem deutlich reduzierten Potenzial für Arzneimittelinteraktionen und einem ausgezeichneten Sicherheitsprofil.

Insgesamt sind wir davon überzeugt, dass Symkevi für die Patienten in beiden Anwendungsgebieten beträchtliche direkt erfahrbare Vorteile bringt: Verbesserung in der Morbidität, Verbesserung in der Lebensqualität, und das alles bei einem Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue mal in die Runde. Fragen! – Wer möchte? – Frau Jacobs, bitte.

**Frau Dr. Jacobs:** Ich möchte erst einmal die Frage von Herrn Professor Hecken aufgreifen, warum quasi im Anwendungsgebiet A bestimmte patientenrelevante Endpunkte nicht weiter ausgewertet wurden, zum Beispiel der SF-12. Anschließend habe ich konkret zu diesen Endpunkten auch Fragen, die zum einen die Operationalisierung betreffen, aber eben auch die konkret vorgelegten Ergebnisse.

Sie haben mit der Stellungnahme die Ergebnisse mehr deskriptiv beschrieben. Leider fehlen uns maßgebliche Informationen zur Operationalisierung, also zum Aufbau der Instrumente und zu den vorgesehenen Auswerteschritten. Sind sie im Manual vorgesehen? Daher habe ich zunächst auch eine Nachfrage zu dem Pittsburgh Sleep Quality Index. Ist es, die Operationalisierung betreffend, richtig, dass Sie die Originalversion mit dem Bezugszeitraum vier Wochen verwendet haben? Es liegen ja auch noch andere Versionen vor.

Zu dem Symptomfragebogen CFRSD hatten Sie ja protokollgemäß die komplette Tagebuchversion eingesetzt, die aus 16 Fragen besteht. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme Ergebnisse des Symptom-Scores CRISS präsentiert. Haben wir es richtig verstanden, dass dieser CRISS-Score nur acht der 16 Items umfasst, die Symptom-Items? Können Sie zudem Angaben zu den Ergebnissen der anderen acht Items machen, die die Emotion Impact und Activity Impact umfassen? – Erst einmal so weit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte? Das war jetzt von den Fragen her überschaubar. – Bitte schön, Herr Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ich fange einmal an; das war eine ganze Menge an Einzelfragen. Falls ich nicht alle erwischen sollte, dann sagen Sie bitte Bescheid bzw. wir geben hier vielleicht intern auch noch ein bisschen weiter.

Also, das Erste bezog sich auf den Pittsburgh Sleep Questionnaire. Das ist tatsächlich die Originalversion mit der vierwöchigen Recall-Periode. Das war Ihre erste Frage. – Bei CRISS haben wir tatsächlich nur die Auswertung dieser acht Endpunkte, wie sie hier vorgelegt waren, zur Verfügung. Wir haben auch selber die anderen nicht zur Kenntnis bekommen. Deshalb können wir darüber auch nichts sagen. Das waren meines Erachtens die beiden zur Operationalisierung wichtigen Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann war noch gefragt worden, wieso der SF-12 nur im Patientenkollektiv B verwendet wurde, weil der ja da schon statistisch signifikant ist.

**Frau Schmeding (Vertex):** Hier haben wir in beiden Anwendungsgebieten ausgewertet. Wie man dem Studienbericht entnehmen konnte, war das zu einem zeitlich späteren Termin, weshalb wir das

eine Ende letzten Jahres nachrichten und das andere dann mit der Stellungnahme nachgereicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Jacobs.

**Frau Dr. Jacobs:** Eine Nachfrage oder vielmehr eine Anmerkung zu diesen PRO-Auswertungen. Auf Basis der vorgelegten Daten ist jetzt eine Ergebnisinterpretation sehr schwierig. Uns fehlen maßgebliche Angaben zur Anzahl der Patienten in der Auswertung – Stichwort Rücklaufquoten –, und auch Informationen zu den Baseline-Daten für die einzelnen PROs liegen uns nicht vor. Können Sie Informationen dazu geben?

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Wir müssen hier einräumen, dass uns auch nur diese Informationen vorliegen, weil wir eben auch diese Auswertungen, die jetzt vorliegen, erst in der Zeit zwischen Dossier-einreichung und der jetzigen Stellungnahme von unserer Zentrale angefordert und bekommen haben. Deshalb können wir selber diese Fragen nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Skavron.

**Frau Dr. Skavron:** Meinen Sie, Sie könnten das innerhalb der nächsten fünf Tage nachreichen? – Wer hat denn die Daten derzeit? Können Sie das beantworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Zentrale. – Bitte schön.

**Frau Schmeding (Vertex):** Wir können das auf jeden Fall prüfen und schauen, was hierzu entsprechend nachgereicht werden kann. Einige Überlegungen waren hier auch angestellt worden, welche Endpunkte man ausführen kann, teilweise auch entsprechende Änderungen, weil man gesehen hat, dass vielleicht manche Daten aufgrund von fehlenden Werten nicht analysiert werden konnten oder zu keinem repräsentativen Ergebnis geführt hätten. Wir prüfen das aber auf jeden Fall nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich kann das nur unterstreichen. Wir sehen ja in der Patientengruppe B, wozu Sie das halbwegs vollständig vorgelegt haben, dass sich daraus eben durchaus positive Effekte ergeben. Das, was wir jetzt hier als nachgereichte Unterlagen haben, reicht nach derzeitigem Stand nicht aus, um daraus eben ein belastbares Ergebnis im vorbeschriebenen Sinne abzuleiten. Also wäre es in Ihrem eigenen Interesse, wenn man das noch as soon as possible vorlegen könnte. Wenn Sie es nicht tun – – Wir haben das bereits mehrfach adressiert; in der Vollständigkeitsprüfung ist das ja auch schon einmal hinterfragt worden.

Also, mehr als betteln können wir nicht. Dann möge man nur, dies jetzt adressiert an die Verbände, uns nicht vorwerfen, dass wir uns nicht hinreichend um die Beibringung von für uns relevanter Evidenz bemühten. Also, herzliche Bitte: Wenn es gehen würde, wäre es okay; ansonsten – –

Weiter: Haben Sie noch etwas, Frau Jacobs? – Die Bänke? – Bitte schön, Frau Afraz und dann Herr Lenzen.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Frage an den Kliniker, und zwar zur Patientenrelevanz des FEV<sub>1</sub>. Dazu frage ich Sie, inwiefern das für Sie hier in dieser Indikation patientenrelevant ist. Die Stellungnahmen haben wir ja gelesen; aber wir würden gerne noch hören, was Sie dazu ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Tümmeler.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmeler (MHH):** Ich betreue seit 1980 Patienten mit Mukoviszidose, was Sie mir mit meinem Alter auch ansehen können. Ich leite eine klinische Forschergruppe zur Mukoviszidose seit den Anfängen der 1990er-Jahre und habe insgesamt vielleicht 2.000 Patienten mit CF gesehen, was sicherlich das Maximum ist, was wir in Deutschland haben können. Das waren Patienten, die ich in Kanada und in Deutschland betreut habe. Ich habe ungefähr 200 Patienten über zehn Jahre und mehr betreut. – Dies zum Hintergrund.

Warum FEV<sub>1</sub>? Aufgrund des Basisdefektes wird ein relativ zähflüssiger Schleim produziert, der sich in den Lumina der Bronchien ablagert. Als erstes Zeichen der Krankheit sehen wir dann eine Ventilationsinhomogenität. Das heißt, wenn die Betroffenen ein- und ausatmen und ein Fremdgas dazugeben, dann sähen Sie, dass Sie häufiger ein- und ausatmen müssen, um dieses Fremdgas zu eliminieren. Das ist das, woran wir, wenn die Patienten in der Lungenfunktion quasi noch asymptomatisch sind, festmachen können, dass der Basisdefekt auch bei ihnen angreift. Das betrifft typischerweise Kinder im Vorschulalter.

Später dann sehen wir bei über 95 Prozent der Patienten eine anomale Flussvolumenkurve. Was ist das? Falls das nicht alle von Ihnen wissen, sei gesagt: Sie müssen tief einatmen und möglichst schnell möglichst tief ausatmen. Dann sehen Sie typischerweise eine solche konkave Kurve. Die CF-Patienten zeichnen sich dadurch aus, weil die Erkrankung sich als Erstes in den kleinen Bronchien manifestiert, dass es zu einem Kollaps der kleinen Bronchien kommt. Das können wir in dieser Flussvolumenkurve sehr genau sehen.

Wenn die Patienten reproduzierbar arbeiteten wie ein Roboter, wäre die maximale mid expiratory flow bei 75 Prozent am genauesten; dies ist aber nicht möglich. Aber die 1-Sekunden-Kapazität, die angibt, wie viel Luft nach einer Sekunde exspiriert wurde, ist ein sehr robuster und an allen Zentren weltweit in gleicher Reliabilität erhobener Parameter. Das ist ein Maß dafür, wie gut es den Patienten aktuell geht: Wenn Sie 90 Prozent des Solls und mehr haben, können Sie quasi jede körperliche Tätigkeit ausüben. Wenn Sie 70 bis 90 Prozent haben, reicht das auch für eine normale Alltagstätigkeit. Darunter sind Sie eingeschränkt.

Die meisten Patienten mit Mukoviszidose bei uns, die jetzt leben, haben eine FEV<sub>1</sub> zwischen 80 und 40 Prozent. Wenn sie plötzlich eine Besserung sehen, dann sind sie natürlich besser belastbar, haben eine bessere Lungenfunktion sowie bessere Alltagsbelastbarkeit, körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Deswegen ist die FEV<sub>1</sub>, wenn Sie so wollen, ein guter Parameter. Prognostisch macht es als Surrogatparameter 80 Prozent aus, wie der gesamte Verlauf der Population sein wird, aber auch, wie der Verlauf bei dem einzelnen Patienten ist.

Sie sehen nämlich typischerweise Folgendes: Wenn die Patienten eine hohe Compliance zeigen, dann nimmt die FEV<sub>1</sub> quasi linear ab, es sei denn, die Adhärenz nimmt ab, typischerweise in der Pubertät: Dann knickt es stärker ab, oder aber die Patienten erleiden eine Exazerbation. Das ist typischerweise immer in einem Knick in der FEV<sub>1</sub> zu sehen, dass die Patienten mehr als 3 bis 4 Prozent verlieren; da denken sie, na, das ist nicht so schlimm. Das wird aber therapiert. Leider ist es mit unseren heutigen therapeutischen Maßnahmen nicht möglich, eine Restitutio ad integrum zu erzielen, sodass wir bei einem Drittel der Patienten leider einen irreversiblen FEV<sub>1</sub>-Verlust haben. Die pulmonale Exazerbation ist also zurzeit der Hauptgrund dafür, dass die Lungenfunktion abnimmt. Je geringer die Frequenz der Exazerbationen, desto länger haben die Patienten eine FEV<sub>1</sub>, die besser als 30 Prozent ist; das heißt, sie leben damit. Ich sage das deswegen, weil das unsere Grenze ist, dass wir sagen: Nach Lungenallokations-Score stellen wir jetzt die Patienten einer Lungentransplantationsambulanz

vor. Die Lebensjahre, die ein Patient hat, wenn er mit 100 Prozent anfängt, bis er zu 30 Prozent kommt, entscheiden über seine Lebenserwartung. Frau Cory, quasi die Pionierin in der Epidemiologie der Mukoviszidose, hat deswegen schon in einer sehr bekannten Arbeit zum Vergleich Boston/Toronto gezeigt: Der FEV<sub>1</sub>-Verlust ist der sensitivste Parameter für die Prognose, aber auch für die Lebensqualität.

Kommen wir jetzt zu dieser CFRT-Modulation zurück: Wenn eine Patientin, die ich selber betreue, plötzlich 20 Prozent absolut FEV<sub>1</sub> gewinnt, wird oder kann das bei einer Patientin, die früher einmal sehr schwer krank war, jetzt eingeschränkt war und im Sport nicht gut ist, unter Umständen dazu führen, dass sie sich plötzlich genauso verhält wie ihre Peers; sie macht natürlich auch die gleichen Fehler, normal bei einer 17-Jährigen, macht genau das, indem sie sich ganz normal verhält. Also, dieser Sprung der Lebensqualität ist das ganz Entscheidende, und wir machen es wirklich im Monats- bis Jahres- bis Jahrzehntevergleich in der FEV<sub>1</sub> fest.

Was aktuell, das heißt im Stundenbereich, bei den Patienten von der Lebensqualität her am stärksten beeinträchtigt, sind Bauchschmerzen. Aber diese Bauchschmerzen sind nicht das, was ihre Langzeitprognose bestimmt, sondern das ist ihre Leistungsfähigkeit. Deswegen ist mit der FEV<sub>1</sub> und der Schleimretention auch die Einbuße an Lebensqualität verknüpft, sprich Therapiezeit. Die Mukoviszidose, meine Damen und Herren, ist die Erkrankung, die bei kompletter Adhärenz die meiste Zeit kostet, nämlich zwei bis drei Stunden pro Tag, mit Tabletteneinnahme und vor allen Dingen der Atem- und Physiotherapie, die wir auch durch Sport substituieren. Aber das ist quasi das ganze Paket. Dank dieser CFRT-Modulation können wir die Therapiezeit sukzessive reduzieren.

Soll ich das noch ein bisschen wissenschaftlicher ausdrücken? Das kann ich gerne tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. – Danke.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Die Relevanz für uns als Behandler mögen Sie auch daran sehen, dass wir den Langzeitverlauf heutzutage an geschlechts- und altersadaptierten Krankheitsperzentilen festmachen. Wenn Sie einen natürlichen Verlauf haben, einen Lungenfunktionsverlust, ist es natürlich nicht so einfach, wenn Sie einen 30-Jährigen mit einem 15-Jährigen vergleichen wollen. Aber wenn wir jetzt eine Krankheitsperzentile nehmen, so können wir sehen, wer gut ist und wer schlecht, wobei das eine heißt, dass jemand 50 Prozent der normalen Lungenfunktion hat. Eine von mir betreute Fernsehreporterin, die bei Radio Bremen arbeitet, hat von 40 zu 70 Prozent gewonnen und arbeitet natürlich jetzt wieder ganz normal. Anders ist es, wenn Sie ein achtjähriges Mädchen haben, das 70 Prozent Lungenfunktion hat; da schlagen wir natürlich die Hände überm Kopf zusammen: Das ist ja furchtbar. Das ist Nulladhärenz; das darf heutzutage nicht mehr gesehen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen, Frau Müller, Herrn Eyding. – Herr Lenzen, bitte.

**Herr Dr. Lenzen:** Uns interessiert für das Anwendungsgebiet A der Stellenwert oder der Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor zu Lumacaftor/Ivacaftor. Können Sie dazu einmal etwas sagen? Spezifisch haben Sie ja im Dossier einen kompletten adjustierten indirekten Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor eingereicht. Können Sie einmal die Rationale dahinter erläutern und gerne natürlich auch etwas zu den Ergebnissen sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex):** Zur Rationale würde ich gern etwas sagen, bevor ich dann an meine Kollegen weitergebe. Die Rationale war, dass wir uns bereits im Vorfeld vom G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben beraten lassen; denn die Orphan-Drug-Designation wird ja im Verlauf des Zulassungsprozesses immer wieder verhandelt. Um das Gesamtbild darstellen zu können und da wir entsprechend die Vorteile von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Best Supportive Care und gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor sehen, haben wir hier das Gesamtbild im Dossier dargestellt. – Dies vielleicht erst einmal zur Rationale, bevor ich an meine Kollegen übergebe.

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

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Wir haben hier mit Orkambi und mit Symkevi zwei Produkte, die für die Patienten deutliche Verbesserungen zeigen, Verbesserungen hinsichtlich der Lungenfunktion und Reduzierungen von pulmonalen Exazerbationen, von deren Wichtigkeit wir auch schon gehört haben. Sie werden bei beiden Produkten deutlich reduziert. Beide Produkte haben einen ähnlichen Wirkmechanismus. Allerdings haben wir den Vergleich auf Endpunktebene im indirekten Vergleich dargestellt. Er zeitigt einmal für das eine und dann wieder für das andere Produkt bessere Ergebnisse.

Wichtig ist meines Erachtens auch noch, an die Behandler weiterzugeben, dass wir unabhängig von den klinischen Studien natürlich auch Verbesserungen bei Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor sehen, einerseits im veränderten Arzneimittelinteraktionsprofil. Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor, was die Behandlung mit verschiedener Ko-Medikation schwierig macht. Beispielsweise sind hormonelle Kontrazeptiva unter Lumacaftor/Ivacaftor nicht zuverlässig einsetzbar; unter Tezacaftor/Ivacaftor ist das kein Problem. Auch mit Azol-Antimykotika interagiert Lumacaftor/Ivacaftor stark; bei Tezacaftor/Ivacaftor haben wir diesbezüglich eine deutlich bessere Situation.

Andererseits gibt es eine Sache, die sich im indirekten Vergleich nicht so niederschlägt: Nach Zulassung haben wir für Orkambi gesehen, dass gerade im Behandlungsalltag doch respiratorische Nebenwirkungen auftreten. Das ist etwas, was das Sicherheitsprofil von Tezacaftor/Ivacaftor nicht zeigt. Wir haben hier ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Okay, vielleicht ein paar Informationen aus der klinischen Praxis, um an das Letzte anzuknüpfen. Nach der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor, vor allen Dingen bei den schwerkranken älteren Patienten, haben wir häufig festgestellt, dass sie in den ersten Lebensstagen einen reversiblen Verlust der Lungenfunktion erlitten haben und gleichzeitig große Mengen an Sekret mobilisieren mussten. Das war tatsächlich auch manchmal eine gefährliche Situation, weil die Patienten auf einmal mehr Sekret hatten, weil auf einmal der Basiseffekt therapiert wird – der Kanal wird aktiviert –, während die Lungenfunktion nicht besser wurde. Dann gibt es eine quasi Off-target-Nebenwirkung bei Lumacaftor, eine Bronchusobstruktion, die auch reversibel ist, die wir aber tatsächlich klinisch stationär observiert haben. Wir haben beispielsweise in der MHH diese älteren Patienten tagesstationär aufgenommen. Ich habe die Patienten vom pädiatrischen Krankengut sogar nur stationär gesehen, wenn wir sie umgestellt haben; so war es bei den schwerkranken.

Der entscheidende Vorteil allerdings ist das bessere Arzneimittelwechselwirkungsprofil. Einen Punkt hat Herr Bönisch schon genannt: Die ganze große Gruppe der konzeptionsfähigen Frauen kann ein hormonelles Kontrazeptivum nehmen wie alle anderen Frauen auch, wie Nicht-CF-Frauen; das war bei Lumacaftor/Ivacaftor nicht möglich.

Des Weiteren können wir jetzt die entscheidenden Komorbiditäten mit unseren gängigen Medikamenten behandeln. Ein Hauptproblem ist die Keimlast, sind vor allen Dingen viele seltene Keime, so-

nannte atypische Mykobakterien, in Bezug auf die wir sagen: „The Devil of Cystic Fibrosis over two thousand is marked by bacterium Abscessus“. Also, Mykobakterium Abscessus, Chelonae und Avium sind diejenigen, die uns Probleme bereiten. Da machen wir die Triple Therapie. Beispielsweise interagieren die sämtlichen Medikamente im Abbau in der Leber so stark, dass sie nicht gleichzeitig mit Lumacaftor gegeben werden könnten. Das ist mit Symkevi kein Problem mehr.

Das Nächste: 30 Prozent der Patienten mit Mukoviszidose zeigen einen GERD, eine gastroösophageale Refluxkrankheit. Protonenpumpeninhibitoren und H2-Antagonisten waren mit Lumacaftor nicht einfach zu therapieren. Auch diese Interaktion fällt weg, wenn man Symkevi appliziert.

Eine weitere sehr häufige Komplikation ist die ABPA, eine bronchopulmonale Aspergillose aufgrund einer Aspergillose-induzierten Entzündung, die wir hochdosiert mit Stoß, mit Kortikoiden behandeln. Diese Steroidpulse waren bei der Gabe von Lumacaftor kontraindiziert. Jetzt ist das auch ohne Weiteres möglich. Viele Patienten haben bei der Komorbidität auch ein asthmaähnliches Syndrom und werden niederdosiert mit Langzeitsteroid versorgt. Auch das können wir jetzt parallel machen. Ein weiteres sehr günstiges Medikament zur Behandlung der Mukoviszidose ist die Hochdosisbehandlung mit Ibuprofen; auch hierbei fällt jetzt diese Arzneimittelinteraktion weg.

Zusammengefasst: Wir haben hiermit ein Medikament an der Hand, das uns mangels Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ermöglicht, jetzt die alten Therapieschemata weiter wie gehabt und optimiert durchzuführen, ohne dass wir eine Interferenz befürchten müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller bitte, dann Herr Eyding.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe an Herrn Professor Tümmler noch eine Rückfrage zu dem, was er eingangs zu der Relevanz von FEV<sub>1</sub> ausführte. – Sie haben ja eine Menge berichtet, beispielsweise, dass das aus Ihrer klinischen Sicht eng mit Leistungsfähigkeit und Lebensqualität korreliert ist. Dann sind Sie aber auch kurz darauf eingegangen, dass die Exazerbationen speziell im Knick im Verlauf der FEV<sub>1</sub> auftreten würden, was also eine klinische Relevanz wäre. Sie haben ebenfalls darüber gesprochen, wie die zeitliche Belastung der Patienten aussieht, abhängig von der FEV<sub>1</sub>, also wie viel sie sich einfach am Tag mit ihrer Erkrankung therapieren müssen. Jetzt ist meine Frage: Ist es direkt so, dass über FEV<sub>1</sub> auch eine Therapiesteuerung stattfindet? Das, was Sie berichtet haben, könnte ja darauf hindeuten. Also, ist das ein Parameter, der auch in irgendeiner Art und Weise zur Therapiesteuerung eingesetzt wird?

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Ja, selbstverständlich; denn die pulmonalen Exazerbationen laufen nicht so ab, als wenn jemand eine Grippe hat. Vielmehr sehen Sie, dass die Facies sich verändert, dass die Zytokine ansteigen, leichtes Fieber, Gewichtsverlust sowie einen Einbruch der FEV<sub>1</sub> und vermehrte Sputumproduktion. Das ist die klassische Symptomkonstellation; das nennt man die Leeds-Kriterien, wie sie bei einer pulmonalen Exazerbation auftreten.

Das Kriterium, nach dem wir behandeln, ist die Beantwortung folgender Frage: Inwieweit sind wir in der Lage, dass das Gewicht wieder den Status pro ante hat, aber auch die Lungenfunktion? Das therapeutische Handeln muss sich vor allem an dem Zweiten orientieren, so lange zu therapieren, typischerweise eben eine längerfristige Antibiose durchzuführen, bis sie wieder den Status haben, also typischerweise zusätzliche Maßnahmen einer Inhalationstherapie, klassisch hypertone Kochsalzlösung, Mukolytika bei Exazerbationen und zusätzliche Verordnung von Atem- und Physiotherapie. Wir sind heutzutage nicht mehr ganz so streng; Atem- und Physiotherapie heißt auch Sport, aber dann heißt es, stringent jeden Tag. Damit beträgt der Therapieaufwand bei einer Exazerbation klassischerweise vier Stunden am Tag.

Heutzutage kann bei den gesunden Kindern bis zu 15, 16 Jahren die tägliche Belastung schon deutlich unter 90 Minuten sein. Das werden Sie sich gar nicht vorstellen können: Die können 30 Tabletten in zehn Minuten nehmen, morgens früh. Die gehen ja auch wie alle anderen zur Schule und sind während der Schulzeit übrigens noch erfolgreicher als Leute, die nicht behindert sind, erfolgreicher als ihre nicht behinderten Mitschüler, weil sie so ehrgeizig sind.

Also, das ist das Entscheidende. FEV<sub>1</sub> ist der entscheidende Parameter, nach dem wir uns bei allen Patienten ab dem sechsten Lebensjahr orientieren, die lungenfunktionsfähig sind. Besonders kritisch, wobei wir auch das Hauptproblem haben, ist die Führung der adoleszenten Patienten, die durch den relativ negativen Peer-Einfluss nicht mehr so Therapie machen wollen und therapiemüde werden, so dass wir immer wieder versuchen, an ihren Verschlechterungen der FEV<sub>1</sub> zu sehen, wie sie die Therapie intensivieren müssen. Aber umgekehrt werden sie, wenn es dann besser wird, natürlich auch zumindest emotional belohnt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sie setzen es also direkt auch konkret zur Therapiesteuerung ein, es ist ein Therapieziel?

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Ja, hauptsächlich. Wenn Sie wollen, vier zu eins: vier Teile für den FEV<sub>1</sub>, ein Teil für den BMI. So ist das seit den 70er-Jahren, nach Shwachman und Kulczycki, die diesen Kanon festgelegt haben: Woran mache ich die Mukoviszidose fest? Townsley, den ich noch selber kennengelernt habe, hat dann gesagt: Wir müssen das nicht nur festmachen, indem wir unser Stethoskop nehmen, sondern wir müssen es ein wenig wissenschaftlicher machen, dass wir eben so etwas mit FEV<sub>1</sub> objektivieren.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; ich weiß nicht, ob Sie auch etwas dazu sagen wollen, aber ich glaube, das ginge eher an Sie. Es geht darum, dass Sie hier in der Verlängerungsstudie, in der Extensionsstudie, für die Homozygoten und für die Heterozygoten die Safety-Daten gemeinsam ausgewertet haben, wenn ich das richtig verstanden habe. Das geht vielleicht auch an Sie, Herr Professor Tümmler.

Nun ist meine Frage: Eingangs hatten wir gehört, dass die heterozygoten Patienten mit zusätzlichen Mutationen eher einen langsameren Krankheitsverlauf und einen späteren Beginn haben, wenn ich das richtig verstanden habe. Könnten Sie noch einmal darauf eingehen, ob diese beiden Gruppen zu dem Zeitpunkt, da sie therapiebedürftig werden – anderenfalls würde man ja keine Therapie machen –, klinisch vergleichbar sind? Oder gibt es da grundsätzliche Unterschiede, unterscheiden sich die beiden Patientengruppen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Vielleicht sollte ich da doch zuerst antworten, von der Klinik her.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Moment! Ich frage zuerst einmal, ob der pU antworten möchte, und dann sind Sie dran, Herr Tümmler. Wir müssen schon noch ein bisschen die Regeln einhalten. – Also, der pU war zunächst gefragt. Möchten Sie, Herr Bönisch?

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danach Herr Tümmler.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Zunächst: Ja, wir haben die Safety-Daten in der Auswertung gepoolt, einfach aus dem Grund, weil in die Studie 110 auch noch andere Vorgängerstudien als die Studie 106 und 108 eingingen, auch einige der Phase-II-Studien, und weil wir insgesamt nicht damit rechnen, dass die Nebenwirkungen einer Therapie von der Mutation abhängig sind. Die Idee dahinter war, dass wir davon ausgehen, dass sie mutationsagnostisch sind. – Die weiteren Fragen sind wahrscheinlich am besten an Professor Tümmler adressiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann soll er jetzt. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Entschuldigung, aber zum Schluss war die Frage in eine reine klinische Diskriminierung kulminiert.

Wichtig für Sie ist, meine Damen und Herren: Nach Diagnosestellung werden alle Patienten mit Mukoviszidose regelmäßig gesehen und auch regelmäßig betreut. Die Therapieintensität ist differenziell. Diejenigen Patienten, die wir auch in dieser A-Studie haben, die exokrine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr zeigen, haben eine ausgeprägtere gastrointestinale Symptomatik. Sie wird natürlich behandelt. Weil aber, wie Sie wissen, die Mukoviszidose-Patienten von den pulmonalen Komplikationen in der Lebensqualität und der Prognose bestimmt werden, ist das Therapieprogramm auch für diese Patienten, die pankreassuffizient sind, nicht so sehr different. Die Verschlechterung pro Jahr ist dank unserer Optimierung der Therapieprogramme vergleichbar, so merkwürdig sich das für Sie anhören kann. Die schlimmste Komplikation, die auftritt, ist direkt bei Geburt der Mekoniumileus. Heute, im Jahr 2019, können wir bei den Patienten, die einen Mekoniumileus erleiden, einen gleich guten oder sogar besseren Langzeitverlauf erzwingen als bei denjenigen Patienten, die pankreassuffizient sind und erst zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr klinisch so auffällig geworden sind, dass sie diagnostiziert wurden. Das ist also der Unterschied.

Die Lungenerkrankung ist von ihrer Schwere her nicht sehr different zwischen diesen Patienten, die für diese PS-Mutationen und PI compound heterozygot sind, obwohl es über die Gesamtpopulation einen Unterschied in der Lebenserwartung gibt – das ist korrekt. Aber wenn Sie den einzelnen Patienten anschauen, so sind die Therapieprogramme doch sehr, sehr überlappend mit Ausnahme dessen, dass die hyperbiliären und die gastrointestinalen Komplikationen bei den PI-Patienten größer sind und sie zusätzlich, weil sie jetzt älter werden, ein höheres Risiko haben, einen Krebs zu bekommen.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe jetzt noch eine Nachfrage. Sie sind jetzt auf die Therapie gegangen. Sie haben gesagt: Wenn sie erst einmal diagnostiziert sind, dann ist sozusagen die Therapie ähnlich; auch wenn die Prognose vielleicht nicht ganz gleich ist.

Aber meine Frage war eigentlich: Unterscheiden sich die homozygoten und die heterozygoten Patienten irgendwo grundsätzlich, zum Beispiel in der Symptomatik, in solchen Punkten, die sich möglicherweise, weil es ja um eine gepoolte Safety-Auswertung aus beiden geht, darauf auswirken könnte, welche Art Nebenwirkungen sie erleiden; so sage ich es einmal umgangssprachlich. Da kommt natürlich so etwas wie die gastrointestinale Komponente, Pankreasbefall usw. auch mit hinein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tümmler.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Da gebe ich Ihnen jetzt recht, dass es da einen Unterschied gibt. Auf der einen Seite haben die CF-Patienten typischerweise nicht sehr ausgeprägte Bauchschmerzen und erleiden auch selten eine Komplikation dergestalt, dass das Darmrohr sich verlegt, den sogenannten DIOS. Auf der anderen Seite sind sie stärker gefährdet, eine akute Bauchspeicheldrüsenentzündung zu bekommen. Das sehen wir bei denjenigen Patienten, die von Geburt an PI sind oder im

ersten Lebensjahr PI werden, gar nicht. Also, das Nebenwirkungsprofil, die Lebensqualität, was allein so etwas Profanes wie Stuhlqualität angeht, ist unterschiedlich. Auch die zusätzlichen Komplikationen, dass man die Malabsorption von fettlöslichen Stoffen bekämpfen muss, ist different. Insoweit gebe ich Ihnen selbstverständlich recht. Die subjektiv beobachteten Nebenwirkungen unter dieser Studie werden von Leuten, die jeden Tag Probleme haben, Bauchschmerzen haben, anders als von denjenigen bewertet, die das gar nicht kennen. Insoweit sind es also auch unterschiedliche Symptomprofile. Das sind nicht dieselben Menschen; ja, da haben Sie recht.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Gerade hinsichtlich der Malabsorption kann man sich gut vorstellen, dass das mit einem Arzneimittel durchaus Auswirkungen hat.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Das ist ein anderes klinisches Krankheitsbild, sicher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe ein paar Fragen zum Anwendungsgebiet A, zu dem indirekten Vergleich. Die erste Frage ist: Da läuft ja noch eine Studie, die Studie 112, glaube ich. Vielleicht können Sie einfach sagen, wann die fertig ist, ob die auch Daten zu den 24 Wochen hat und ob die für den indirekten Vergleich dann eigentlich auch relevant wäre.

Die zweite Frage bezieht sich auf Folgendes: Aus meiner Sicht sind die beiden Studienprogramme relativ gut geeignet für einen indirekten Vergleich; insofern würde ich diesen erst einmal als relativ valide ansehen. Ich habe noch einen Unterschied in den Lumacaftor-Studien zu den Tezacaftor-Studien bei den Einschlusskriterien gefunden. Da würde ich Sie gerne nach der Relevanz dieses Unterschiedes fragen. In den Lumacaftor-Studien mussten die Patienten eine sinopulmonale Erkrankung oder eine gastrointestinale ernährungsbezogene Abnormität aufweisen; das war in den Tezacaftor-Studien nicht so. Ist das so, weil sie das ohnehin alle haben, sodass man das nicht mehr erwähnen muss, oder macht das einen Unterschied in den Populationen aus? Ansonsten ist mir eigentlich gar nichts aufgefallen, was diesen indirekten Vergleich in irgendeiner Form infrage stellen könnte. Es kann sein, dass das hier auch gar nicht der Fall ist; ich wollte es nur noch einmal abklären.

Dritte Frage zu dem Anwendungsgebiet A: Sie haben in allen Studien, meines Erachtens zumindest in den Lumacaftor-Studien, alle Patienten, die jemals an einem VX-Programm teilgenommen haben, ausgeschlossen. In dem Anwendungsgebiet B sagen Sie aber, es gibt gar keinen Carry-Over-Effekt. Wieso sind diese Patienten ausgeschlossen worden? Das hätte man doch eigentlich gar nicht machen müssen, wenn es gar keinen Carry-Over-Effekt gibt? Aber das ist nur eine Nebenfrage.

Die Frage zum Anwendungsgebiet B bezieht sich noch einmal auf die Cross-Over-Studie. Wenn ich es richtig verstanden habe, sind ja alle Patienten aus dieser Cross-Over-Studie in dieses MMRM-Modell eingegangen. Das sind jetzt 248 Patienten, und es ist eine Mischung aus der Auswertung der abhängigen Beobachtungen, also der vorhandenen richtigen Cross-Over-Sequenz, nämlich Tezacaftor und Placebo, und einigen Einzelsequenzen, die man dazugepackt hat, nämlich sozusagen die Placebo-Patienten aus dem Ivacaftor-Arm und die Tezacaftor-Patienten aus dem Ivacaftor-Mono-Arm.

Sie schreiben nun in dem MMRM, dass da aber 322 Patienten ausgewertet worden seien, nämlich zweimal 161. Meiner Ansicht nach können das nur maximal 248 Patienten sein, weil nur 248 Patienten in die Studie eingegangen sind. Es sind wahrscheinlich 322 Beobachtungen; das würde hinkommen. Nur müssen Sie natürlich darauf achten, dass Sie die Auswertung richtig machen und die Abhängigkeitsstruktur richtig beachten; denn ansonsten würden Sie hier einen überpräzisen Schätzer

abliefern. Da wollte ich jetzt einfach nur noch einmal sichergehen, dass das auch adäquat gemacht worden ist und dass es sich in dieser Angabe wirklich nicht um 322 unabhängige Beobachtungseinheiten dreht, sondern um die Beobachtung, wobei die Abhängigkeitsstruktur eben leider ignoriert worden ist. Das ist jetzt eine Frage der Methodik, aber da wollte ich einfach noch mal sichergehen, dass das richtig gemacht worden ist und wir nicht mit irgendwelchen überpräzisen Effekten versorgt worden sind. – Das waren meine Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eyding. – Wer möchte beginnen? – Herr Bönisch.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Zunächst zu der Studie 112: Sie ist mittlerweile abgeschlossen. Die Daten sind noch nicht veröffentlicht, werden aber wahrscheinlich im Laufe des Jahres noch veröffentlicht werden. Die Patienten unterscheiden sich durchaus sehr von den Patienten aus den Studien, die jetzt in den indirekten Vergleich eingegangen sind, und zwar dadurch, dass sie eine deutlich höhere Lungenfunktion hatten. Wir haben soeben gehört, wie wichtig gerade dieser Parameter ist, um den Krankheitszustand des Patienten einzuschätzen. Also, deswegen könnte es durchaus dazu führen, dass man die Studie wahrscheinlich nicht mit in den indirekten Vergleich einbezieht, weil wir ja, wie Sie gesagt haben, bei den Studien, die wir jetzt einbezogen haben, doch sehr gut vergleichbare Studienprogramme hatten.

Dann zu den Einschlusskriterien: Da haben Sie recht. Die manifestierte sinopulmonale Erkrankung ist aber auch etwas, was bei den Patienten sowieso vorliegt, und deswegen ist es nicht noch einmal spezifiziert worden. – Dann übergebe ich das Wort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Banik macht weiter.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Vielleicht erst einmal noch ganz kurz zu der Studie 112 und dazu, dass sie inzwischen abgeschlossen ist. Aber der Hauptgrund, weshalb wir sie da auch nicht einbezogen haben, liegt tatsächlich in den anderen Patientencharakteristika. Wenn ich es jetzt richtig im Kopf habe, sind sie sozusagen fast disjunkt. Also, wir haben in der Studie 112 nur 30 Prozent der Patienten mit einer solchen Lungenfunktion, die auch auf das Kollektiv passen würde, das wir im indirekten Vergleich, also in der Lumacaftor/Ivacaftor- und der Tezacaftor/Ivacaftor-Studie haben. Dies kann vielleicht noch einmal illustrieren, wie weit sie danebenliegen und sich deshalb unseres Erachtens für den indirekten Vergleich nicht eignen.

Zu Ihrer Frage zur Auswertung des Cross-Over: Das kann ich voll bejahen. Durch die Freiheitsgrade ist es richtig berücksichtigt worden, und diese Zahl sind tatsächlich nicht Patienten, die eben nicht da gewesen wären – das haben Sie schon ganz richtig beschrieben –, sondern das sind Beobachtungsphasen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das beantwortet, Herr Eyding? – Danke. – Weitere Fragen? – Frau Afraz und dann Frau Mostardt.

**Frau Afraz:** Ich habe noch eine Nachfrage. Meines Erachtens haben wir auf die Einstiegsfrage noch keine Antwort gehört, ob tatsächlich eine schwere Exazerbation immer mit einer i.v.-Antibiotikagabe einhergeht bzw. anders herum – so ist die Frage korrekt –, ob eine i.v.-Antibiotikagabe immer mit einer schweren Exazerbation einhergeht. Die Frage, ob Sie uns dazu etwas sagen können, richte ich einmal an den pU oder auch gern an den Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bönisch und dann Herr Tümmeler.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Zunächst ist uns auch aufgefallen, dass der G-BA in der Vergangenheit die Einschätzung, dass i.v.-behandelte pulmonale Exazerbationen besonders patientenrelevant seien und besonders schwere Ereignisse darstellten, teilte. Es hat uns überrascht, dass sich das jetzt geändert hat. Es stand in der Nutzenbewertung beispielsweise für Orkambi für Patienten  $\geq 12$  Jahre:

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, können als patientenrelevant angesehen werden.

Uns war nicht klar, warum sich die Auffassung da geändert hat.

Folgendes ist auch noch dazu zu sagen: Es gibt scheinbar eine sehr starke Korrelation zwischen den Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen, und den i.v.-behandelten Exazerbationen. In der Studie 106 war es tatsächlich so, dass alle Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, auch i.v. behandelt worden sind. Wenn die Schwere der Exazerbationen überhaupt nichts mit der Applikationsart der Antibiotika zu tun hätte, würde man ja erwarten, dass es in der Studie auch Hospitalisierungen gegeben hätte, wobei die Betroffenen nur oral oder inhalativ behandelt worden wären. Das ist nicht der Fall, sodass wir sagen würden, dass alle i.v. behandelten pulmonalen Exazerbationen hier schwere Ereignisse darstellen. Das ist auch komplett konsistent mit der Literatur. Wir haben auch in der Stellungnahme die S3-Leitlinie zu „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ zitiert, worin auch ganz klar steht: I.v. bei kritisch kranken Patienten, und danach, wenn diese Patienten nicht mehr kritisch krank sind, sollte zu einer oralen Therapie übergegangen werden, bzw. bei Patienten, die von Anfang an nicht kritisch krank sind, sollte möglichst oral behandelt werden. Daher glauben wir, dass i.v.-behandelte Exazerbationen schwere Ereignisse darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Professor Tümmler.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Die Mukoviszidose-Therapie setzt ja im ganz großen Maßstab Antiinfektiva ein. Da hat sich in den letzten 30 Jahren auch ein gewisser Bewusstseinswandel durchgesetzt. Früher haben wir quasi jeden Patienten, der sich verschlechtert hat, automatisch hospitalisiert und i.v.-Therapien durchgeführt. Heutzutage erwägen wir bei den 6- bis 25-Jährigen durchaus, dass wir eine orale Antibiose mit einer verstärkten Inhalationsbehandlung, beispielsweise hochdosierte Aminoglykoside, unter engmaschiger Kontrolle kombinieren, das heißt wöchentliche Vorstellung in der Ambulanz. Bei Kindern, vor allen Dingen bei Kindern im Vorschulalter, wird häufiger die Indikation gestellt; pulmonale Exazerbation ist quasi eine absolute Indikation zur Hospitalisierung. Bei Patienten, deren FEV<sub>1</sub> nur bei 40 Prozent des Solls liegt, wird die Indikation auch sehr großzügig gestellt.

In Ergänzung zu dem, was Herr Bönisch gesagt hat, orientieren wir uns wieder ein bisschen am Status der FEV<sub>1</sub> am Zeitpunkt stabil und seiner Verschlechterung. Patienten zwischen 50 und 80 Prozent bzw. zwischen 50 und 90 Prozent des Normalen wird man relativ sehen. Wieder ist das kritische Alter zwischen 15 und 23, in dem sich der Peer-Einfluss negativ äußert; da stellen wir die Indikation zur Hospitalisierung ebenfalls großzügiger.

Also für Sie, meine Damen und Herren: Es ist nicht mehr wie vor 30 Jahren so ein Ja/Nein, sondern wir orientieren uns noch stärker an dem Langzeitverlauf und der Langzeit-Compliance des Patienten, daran, ob wir meinen, dass eine pulmonale Exazerbation auch im häuslichen Milieu coupiert werden kann. Das ist übrigens in Nordamerika anders; dort sind sie viel stringenter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Mostardt und Herrn Eyding.

**Frau Dr. Mostardt:** Ich habe eine kurze Nachfrage an den klinischen Sachverständigen. Sie hatten nochmals Daten zu den Genotypenfrequenzen nachgeliefert, hatten Zahlen in Ihrer Stellungnahme genannt, dann aber nur auf eine Web-Seite verwiesen, was es uns ein wenig schwierig gemacht hat, die Daten nachzuvollziehen. Deswegen meine Frage: Können Sie die Daten nochmals kurz erläutern und sagen, ob das amerikanische Daten sind?

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Ja, meine Damen und Herren, das war ein Kommentar sowohl zu dem von Ihnen beauftragten Institut als auch zu den Daten, die das Unternehmen dargelegt hat. CFTR2 ist eine ganz große Datenbank, die die Mutationsfrequenzen gleichzeitig auch zu den klinischen Eckdaten der Mukoviszidose in Bezug setzt. Zuerst wurden da nur Daten aus Kanada und Nordamerika eingefüttert; heutzutage sind sämtliche Daten des australischen, des europäischen, des kanadischen CF-Registers und des Registers der Cystic Fibrosis Foundation dort eingegangen. So ist es die umfassendste Datenquelle für seltene Mutationen und deren Phänotypen. Wenn wir das vergleichen, so haben wir in Deutschland etwa 5.000 erfasste Patienten, während es dort über 80.000 weltweit erfasste Patienten sind, die damit auch global das Mutationsspektrum dieser eurokaukasisch sich manifestierenden Krankheit manifestieren.

Eine Abschätzung verbessert sich ja mit  $\sqrt{n}$  der Probanden, die ich erfassen kann, und es ist natürlich günstiger, 80.000 Vergleichsprobanden statt nur 5.000 zu haben, vor allen Dingen, weil die nationalen Register in Frankreich und Deutschland von diesen seltenen auch wieder nur die relativ häufigen Mutationen von der Populationsfrequenz nennen. Die Mutationen, die es hier im Teil B teilweise gibt, sind extrem selten, und die in CFTR2 genannten Patienten sind tatsächlich fast alle, die wir weltweit davon haben. Also, es ist ein weltweites Register, in das diese Daten eingeflossen sind und das von dem Institut in Baltimore eben für die ganze CF-Community weltweit angeboten wird.

In sie können Sie auch sofort hineinklicken. Wenn Sie sagen, „I accept“, dann müssen Sie die Mutation und den Genotyp eingegeben und bekommen dann alle Probanden und sehen auch, wie viele davon pankreasinsuffizient sind, wie viele pankreassuffizient, Pseudomonas-positiv usw. Also, das sind die aktuellen Daten, die ich einfach Anfang März abgerufen habe, und da ist das Ergebnis, dass die Zahl der Patienten in Deutschland geringer ist, als es abgeschätzt wurde. Es ist kein Bias dabei, dass wir regionale Mutationen haben. Die seltene Mutation A455E gibt es vor allen Dingen bei holländischen Patienten und damit auch im Niederrheinbereich hier in Deutschland, aber sonst relativ selten. Für alle anderen Mutationen unterscheidet sich die Frequenz für den deutschen Sprachraum nicht von dem, was wir da in dem Register sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Frau Mostardt?

**Frau Dr. Mostardt:** Genau. – Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich hatte noch eine Frage, die bis jetzt noch gar nicht beantwortet ist, nämlich danach, warum eigentlich aus den Studien jetzt alle Patienten ausgeschlossen worden sind, die jemals mit dem Caftor-Programm behandelt worden sind, obwohl es ja eigentlich gar keinen Carry-Over-Effekt gibt, was ja die Voraussetzung dafür war, dass man in der Cross-Over-Studie auch die Patienten aus der zweiten Sequenz einfach so nehmen kann oder überhaupt die Studie so auswerten kann. Es sieht ja so aus, als ob es irgendetwas machen würde, wenn man sie schon einmal mit irgendeinem Caftor behandelt hat, dass man sie dann noch mal in eine Studie einschließt. Also, warum gibt es da diese Diskrepanz?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ich kann jetzt einfach den methodischen Aspekt beantworten. In der Studie 108 war ja im Grunde genommen wegen aller drei Behandlungen, auch wegen der Placebo-Behandlung, die Wash-out-Periode vorhanden, nicht nur wegen Ivacaftor. Ich denke, es ist ein allgemeiner Standard, dass man dann die Arme in einem solchen Cross-Over-Design nicht unterschiedlich behandelt und sagt, okay, bei denen brauche ich eine Wash-out-Periode von dieser Länge und bei denen von jener Länge, sondern dass man davon ausgeht, dass es gleich ist. Das war im Studienbericht nicht gut dargestellt, und wir haben es nachgereicht, dass tatsächlich eben dieser Carry-Over-Effekt auszuschließen ist. Der war wirklich fast ideal nicht vorhanden. Das steht also nicht direkt im Zusammenhang mit der Vorbehandlung. Dazu, warum sie ausgeschlossen waren, kann dann vielleicht eher noch jemand von der medizinischen Seite von der Firma etwas sagen. Aber das hat weder Einfluss noch steht es im direkten Zusammenhang mit dieser Design-Entscheidung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bönisch.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Die Situation ist natürlich die, dass wir in den Studien – ich denke auch an die Studien, die von jetzt an gemacht werden – wahrscheinlich diesen strikten Ausschluss gar nicht mehr haben werden, weil wir natürlich dann einfach auch Patienten einschließen können, die dann schon einmal an einem VX-Programm teilgenommen haben und dadurch, wie wir auch gesehen haben, die Ergebnisse ja auch wieder zurückgehen. Wie wir ebenso in dem Cross-Over gesehen haben, ist das wahrscheinlich kein Einschlusskriterium, was so dringend ist, sodass wir darauf dann wahrscheinlich auch verzichten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Jacobs.

**Frau Dr. Jacobs:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Subgruppenanalysen: Warum sind Sie in dem Dossier für beide Anwendungsgebiete von den prädefinierten Subgruppenanalysen bezüglich FEV<sub>1</sub> abgewichen, was die Schwellenwerte und die Ausprägung angeht, und warum wurde für das Anwendungsgebiet A auf die Subgruppenanalyse mit dem Schwellenwert von 70 Prozent FEV<sub>1</sub> komplett verzichtet, obwohl in der Studie 106 dieser Schwellenwert ja auch Randomisierungsmerkmal für die Stratifizierung war, also die stratifizierte Remission?

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Der Hintergrund für diese Entscheidung ist tatsächlich der Zweck gewesen, dass der indirekte Vergleich funktionieren sollte. Wir hatten eben die Subgruppenanalysen für die Lumacaftor/Ivacaftor-Studie auch nur so vorliegen und haben es deshalb in Voraussicht sozusagen gleich angepasst und konnten eigentlich guten Gewissens annehmen, dass damit das gesamte Spektrum gut überstrichen ist, wenn es Trends gibt, die aufgrund dieses Cut-off gut sichtbar hätten werden können. Also, insofern ist das Ergebnis offen vorher festgelegt worden, zu sagen: Um den indirekten Vergleich möglich zu machen, passen wir das an die Lumacaftor/Ivacaftor-Studie an. So ist es dann ins Dossier gekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das für Sie okay, Frau Jacobs? – Ja, okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassen? – Bitte schön, Herr Zinggeler.

**Herr Zinggeler (Vertex):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Danke für das Gespräch heute. Lassen Sie mich kurz zusammenfassen. Wir haben vieles besprochen und gehört. Wir wissen, dass Mukoviszidose oder zystische Fibrose eine lebensbedrohliche seltene Erkrankung ist. In Deutschland liegt das mittlere Sterbealter bei 33 Jahren. Wir haben heute auch ganz deutlich von der Klinik gehört, dass sich sofort nach der Geburt körperliche Schäden und körperliche Funktionen verschlechtern, was folglich zum früheren Tod bei diesen Menschen führt.

Das Therapieziel, so haben wir auch gehört, besteht darin, den Gesundheitszustand, besonders die Lungenfunktion, so gut wie möglich und so lange wie möglich zu erhalten, das heißt, sie stabil zu halten. Mit Symkevi haben wir jetzt die Möglichkeit, auch in einem neuen Anwendungsgebiet die Patienten mit einer kausalen Therapie zu versorgen, also einer Therapie, die bei der Ursache der Erkrankung ansetzt, um sie zu therapieren. Wir sehen auch, dass Symkevi für beide Patientenpopulationen, also beide Anwendungsgebiete, eine bessere Lebensqualität und eine Verbesserung der Lungenfunktion mit einem Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau bringt.

Wir sind also überzeugt, dass der Einsatz von Symkevi dazu beiträgt, den Gesundheitszustand der Patienten deutlich zu verbessern und somit langfristig den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Daher sehen wir für die Patienten bei einer Behandlung mit Symkevi in beiden Anwendungsgebieten einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt über eine Stunde Rede und Antwort gestanden haben; es war eine spannende Diskussion. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das, was jetzt hier vorgetragen und auch protokolliert worden ist, natürlich in unsere Betrachtung einbeziehen. Damit endet diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16.39 Uhr