

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juni 2019
von 13:40 Uhr bis 14:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dr. Banik
Herr Zinggeler
Herr Dr. Patchev
Frau Schmeding

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

Frau PD Dr. Dittrich

Angemeldete Teilnehmer des **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert
Frau Dr. Tyler-Weißhaupt

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer von der **Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charité):**

Frau Dr. Mehl-Schmedes
Herr Prof. Dr. Mall

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer Anhörung zu Lumacaftor und Ivacaftor begrüßen. Bevor wir beginnen, möchte ich zunächst einmal Herrn Professor Hecken entschuldigen. Er musste jetzt in den Deutschen Bundestag zu einer Anhörung, und deshalb leite ich die Sitzung. Ich heiße Christian Zahn und bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Für diese Anhörung heute wird wie immer ein Wortprotokoll erstellt, und wegen dieses Wortprotokolls bin ich jetzt erst einmal verpflichtet, die Anwesenheit festzustellen. Von der Firma Vertex Pharmaceuticals, also dem pU, sind Herr Dr. Banik, Herr Zinggeler, Herr Dr. Patchev und Frau Schmeding da – ja. Dann ist Frau Privatdozentin Dr. Dittrich von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. und von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose e.V., der FGM, da – okay –, außerdem Frau Dr. Mehl-Schmedes und Herr Professor Mall von der Charité sowie Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weißhaupt von BIO Deutschland. Ferner ist Herr Dr. Rasch heute schon den ganzen Tag für den vfa da. Vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie ist Herr Dr. Wilken auch da. Habe ich irgendjemanden vergessen? – Das ist nicht der Fall.

Meine Damen und Herren, wie immer beginnen wir mit einer Einführung des pharmazeutischen Unternehmers. Mich würden im Rahmen dieser Anhörung Antworten auf zwei Fragen an die Kliniker interessieren, und zwar: Wie unterscheidet sich das Erkrankungsbild der zystischen Fibrose bei Zwei- bis Fünfjährigen von älteren Kindern von sechs bis elf Jahren, und wie wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Population von Kindern von zwei bis fünf Jahren hinsichtlich des progredienten Verlaufes der zystischen Fibrose eingeschätzt?

Die zweite Frage: Welche Rolle spielt der LCI im klinischen Alltag in der Indikation zystische Fibrose bei Zwei- bis Fünfjährigen?

Eine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann werden die Ergebnisse der Studie VX16-809-121, und zwar hier Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo, zwei bis fünf Jahre, erwartet, und werden neben dieser Studie noch weitere kontrollierte randomisierte Studien in der Indikation zystische Fibrose bei Kindern von zwei bis fünf Jahren erwartet? Wir starten jetzt. Wer von Ihnen vom pharmazeutischen Unternehmen wird eine Einleitung geben? – Bitte schön, Herr Zinggeler, Sie haben das Wort.

Herr Zinggeler (Vertex): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Es freut uns, dass wir hier gemeinsam sind, um erneut den Zusatznutzen für Orkambi zu diskutieren. Ursprünglich war Orkambi für Patienten ab zwölf Jahren zugelassen; ab letztem Jahr haben wir die Zulassung für Patienten und Kinder zwischen sechs und elf Jahren, und jetzt ist es auch möglich, Kleinkinder oder Kinder zwischen zwei und fünf Jahren zu behandeln.

Kurze Vorstellungsrunde: Auf meiner rechten Seite sitzt Frau Annette Schmeding; sie ist tätig für Market Access. Mein Name ist Yves Zinggeler, ich bin der Geschäftsführer für Vertex GmbH und auch für die osteuropäische Region. Auf meiner linken Seite sitzt Herr Dr. Alexander Patchev, unser Medizinischer Direktor. Auf seiner linken Seite sitzt Herr Dr. Dr. Norbert Banik; er ist unser Experte hinsichtlich statistischer und epidemiologischer Fragestellungen, der uns bei der Dossiererstellung unterstützt.

Kurz etwas über Vertex: Wir sind ein global tätiges Biotechnologieunternehmen, das sich das Ziel gesetzt hat, zu seltenen Erkrankungen zu forschen und innovative Medikamente für Patienten mit selte-

nen Erkrankungen zu entwickeln. Unser Schwerpunkt ist Mukoviszidose, auch zystische Fibrose genannt. Auf diesem Gebiet forschen wir schon seit fast 20 Jahren mit dem Ziel, für alle betroffenen Menschen eine kausale Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen. Dabei haben wir jetzt gute Fortschritte gemacht.

Zystische Fibrose ist eine seltene lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Das mittlere Sterbealter in Deutschland liegt bei 32 Jahren. Jedes Jahr kommen in Deutschland ungefähr 140 Kinder auf die Welt, die von zystischer Fibrose betroffen sind. Gott sei Dank haben wir das seit 2016 bestehende Neugeborenen-Screening-Programm, wodurch die Säuglinge früh diagnostiziert und insbesondere früh therapiert werden können. Das ist ganz wichtig, denn wir wissen: Je früher man therapiert, umso besser sind die klinischen Ergebnisse und die langfristigen Vorteile für die Betroffenen.

Die Ursache der zystischen Fibrose ist ein Fehler im Erbgut, in dem sogenannten CFTR-Gen. Die häufigste Mutation ist eine F508del-Homozygotmutation; dies betrifft ungefähr einen von zwei Patienten in Deutschland und ist genau diejenige Mutation, für die Orkambi infrage kommt. Für sie haben wir die Zulassung. Sie gilt für Kinder ab zwei Jahren, und deswegen sind wir heute hier. Bisher gibt es außer den symptomatischen Therapien für diese Patienten keine therapeutischen Alternativen.

Die Strategie für uns bei Vertex ist, dass wir kausale Therapien entwickeln, die mit präzisen Arzneimitteln an der Ursache der Erkrankung ansetzen. Wir nennen dies CFTR-Modulation. Das sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder normal funktioniert. Die Entwicklung und Zulassung folgt einem Muster, einer Systematik der Altersgruppen von oben nach unten – wir fangen immer mit den älteren Kindern an und gehen bis auf die Kleinkinder und die Babys –, und zwar aufgrund von Sicherheiten. Der G-BA hat erstmals vor circa dreieinhalb Jahren einen beträchtlichen Zusatznutzen für Kinder ab zwölf Jahren attestiert, und letztes Jahr hat der G-BA bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren für Orkambi einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen.

Zu meinem letzten Punkt, der wichtig ist: In der letzten Anhörung haben wir von klinischen Experten auch gehört, dass es wichtig ist, die Therapie mit CFTR-Modulatoren so früh wie möglich anzufangen, damit wir die irreversiblen Schäden vermeiden können.

Somit bin ich mit meinen einführenden Worten durch. – Wenn Sie mir erlauben, Herr Zahn, möchte ich gern noch kurz das Wort an Herrn Dr. Patchev übergeben, der noch einige wichtige medizinische Punkte dazu nennen möchte, die auch Ihre Fragen beantworteten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Zinggeler. – Selbstverständlich haben Sie, Herr Dr. Patchev, das Wort.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! „Wehe dem Kind, das beim Kuss auf die Stirn salzig schmeckt, denn es ist verhext und muss bald sterben.“ – So lautet der Text eines alten deutschen Volksliedes aus dem Mittelalter. Heute wissen wir, dass die Kinder nicht verhext, sondern an Mukoviszidose erkrankt waren; aber bereits damals wusste man eine Verbindung zwischen dem Salzgehalt im Schweiß und dem tödlichen Verlauf der Erkrankung zu ziehen. Heute messen wir, wie Herr Zinggeler ausgeführt hat, Schweißchlorid zu Zwecken der Diagnostik, und der Verlaufsbeobachtung. Wir fangen auch sehr früh damit an, und dies aus gutem Grund. Die Möglichkeit der frühen Diagnostik, die wir mit dem Neugeborenen-Screening haben, macht nur dann Sinn, wenn wir auch frühzeitig bestmöglich therapieren können.

Obwohl 80 Prozent der Patienten letztendlich an der Lungenbeteiligung der Mukoviszidose versterben, ist die Mukoviszidose keine reine Lungenerkrankung. Es sind viele Organe in ihrer Funktion gestört, und im Laufe der Zeit werden sie auch in ihrer Struktur zerstört, so zum Beispiel die Bauchspei-

cheldrüse, der Magen-Darm-Trakt, die Leber oder die Nasennebenhöhlen. Die Manifestationen der Erkrankung beginnen sich teilweise schon vor der Geburt zu äußern, und auch in den ersten Lebensjahren entwickeln 85 Prozent der Patienten eine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse. Die Ursache der Mukoviszidose sind Mutationen im CFTR-Gen, das ein Kanalprotein, ein Protein zur Ausbildung eines Ionenkanals, kodiert, was Chlorid transportiert, das auf der Oberfläche von Epithelzellen in den genannten Organen sitzt. Die F508del-Mutation ist die häufigste und einer der schwerwiegendsten Mutationen, weil da nicht genug Protein überhaupt an die Zelloberfläche kommt, wo es eingebaut werden kann, und wenn etwas ankommt, dann funktioniert es auch nicht richtig. Orkambi wurde daher als kausale, das heißt an der Ursache ansetzende Therapie entwickelt. Es besteht aus dem Wirkstoff Lumacaftor, der dafür sorgt, dass mehr Protein überhaupt an die Zelloberfläche kommt und dort eingebaut werden kann, und aus dem von uns so genannten Potentiator Ivacaftor, der dafür sorgt, dass das Protein auch in offenem Zustand vorliegen kann.

Die Mukoviszidose ist ein sich verschlechterndes Kontinuum. Daher muss das Therapieziel lauten: Erhalt von Funktion und Vermeidung irreversibler Organschäden. Daher ist auch die frühe Diagnose so wichtig, weil sie eben die frühe Therapie erlaubt. Im Gegensatz zu den bestehenden symptomatischen Therapien vermag jedoch nur die kausale Therapie mittels CFTR-Modulation, in diesem Fall Orkambi, den Krankheitsverlauf langfristig zu modifizieren.

Welche Evidenz liegt nun für die Therapie bei den Zwei- bis Fünfjährigen mit Orkambi vor? Wir haben eine einarmige Studie. Diese besteht aus einer sechsmonatigen Behandlungsphase und einer daran anschließenden zweiwöchigen Auswaschphase, in der keine Behandlung stattfindet. Dieses erweiterte Studiendesign erlaubt uns, auch in einer einarmigen Studie den Zusammenhang zwischen den beobachteten Effekten und der Therapie mit Orkambi zu zeigen.

Zu den Ergebnissen möchte ich zuerst sagen: Das Verträglichkeitsprofil, das wir von den älteren Populationen her kennen, wurde bestätigt; es wurden keine neuen Signale mit dieser Studie identifiziert. Das Schweißchlorid wird unter der Therapie sehr deutlich und signifikant gesenkt, und wenn man die Therapie abbricht, steigt es wieder auf den Ausgangswert an. Das ist ein sogenannter On-/Off-Effekt. Solche On-/Off-Effekte beobachten wir bei eigentlich allen Parametern in dieser Studie.

Ich greife einmal exemplarisch die fäkale Elastase heraus; das ist ein Pankreasfunktionsparameter. Dieses Enzym ist bei Patienten mit einer Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse sehr stark erniedrigt, wie es bei dieser Population hier schon der Fall ist. Unter der Therapie beobachten wir einen deutlichen, signifikanten Anstieg dieses Enzyms, und wenn wir die Behandlung abbrechen, fällt dieser Wert wieder ab. Das ist auch deswegen wichtig, weil wir einige Patienten in der Studie hatten, die nach der Behandlung sogar Werte von diesem Enzym erreichten, die mit einer Wiederherstellung der Pankreasfunktion vereinbar sind. Das ist also auch ein deutlicher Beleg für die Modifikation des Krankheitsverlaufs durch die kausale Therapie.

Wie sind nun diese Ergebnisse in dem Gesamtkontext der Progression der Erkrankung und eben im Vergleich zu den älteren Populationen zu beurteilen, für die der G-BA bereits einen Zusatznutzen für Orkambi attestiert hat? Wir haben die gleiche krankheitsverursachende Mutation, nur eben zu einem früheren Zeitpunkt. Die Progression bei diesen Patienten ist unausweichlich, auch unter der bestmöglichen symptomatischen Therapie. Wir haben eine altersgerechte neue Darreichungsform des Medikaments als Granulat, und wir haben solide Pharmakokinetik-Daten, die zeigen, dass wir bei diesen Kleinkindern mit Mukoviszidose vergleichbare Wirkspiegel erreichen, wie wir es bei den älteren Kindern und den Erwachsenen tun. Wir haben deutliche Effekte in Bezug auf patientenrelevante Parameter wie Schweißchlorid, Pankreasfunktion, Wachstum und Gedeihen der Kinder, die eindeutig die Wirksamkeit auch bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren belegen. Wir haben also eine Popula-

tion von Kleinkindern, bei denen wir vieles noch retten können, was bei den älteren Patienten dann irgendwann einmal unweigerlich verloren ist. Aus diesem Grund sehen wir die Bedingungen für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens als erfüllt. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, ich bin fertig mit meinen Ausführungen. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie vielen Dank. Ich gebe frei für Fragen. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage; Herr Zahn hat es auch angesprochen: Können Sie etwas zu dem Lung Clearance Index und dazu sagen, wie relevant er bei dieser Patientenpopulation ist?

Herr Dr. Patchev (Vertex): Der Lung Clearance Index ist ein Test, der eben erlaubt, die Lungenfunktion auch bei Patienten zu untersuchen, bei denen wir mit der Spirometrie, also mit der klassischen FEV₁-Messung, noch nichts sehen können, weil der Lungenschaden noch nicht so deutlich auf die größeren Atemwege übergegangen ist. In dieser Population ist der Lung Clearance Index durchaus sehr wichtig, vor allen in dem Kontext der Studien und der akademischen Fragestellungen. Ihre Frage hinsichtlich des Alltags kann ich nicht beantworten. – Herr Vorsitzender, ich würde diese Frage dann gerne an die klinischen Experten weitergeben, wenn ich darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, wenn wir schon einmal dabei sind: Ich hatte die Frage ja auch an die Kliniker gestellt. Wer von den Klinikern hat denn Lust, das zu beantworten? – Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich kann einmal versuchen anzufangen. Das ist eine Methode, die zum einen mitarbeitersunabhängig ist und deshalb bei Kindern in der betreffenden Altersgruppe schon durchführbar ist. Zum anderen ist es eine Methode, die empfindlicher ist als die herkömmliche Lungenfunktionsmessung, die Spirometrie. Außerdem ist es eine Methode, hinsichtlich derer wir in den letzten Jahren in Beobachtungsstudien zum Krankheitsverlauf und auch in verschiedenen Interventionsstudien zeigen konnten, auch international, dass sie empfindlich ist, sensitiv ist, um Ansprechen auf therapeutische Interventionen nachweisen zu können.

Ich denke, Ihre zentrale Frage bezog sich auf die Anwendung im Alltag. Es ist eine relativ neue Methode, die früher nur sehr kompliziert durchführbar war, weil man im Grunde selbstgebaute Messgeräte, Massenspektrometrie und all diese Dinge brauchte. Das hat sich seit einigen Jahren geändert. Es gibt kommerziell erhältliche Geräte, auch für diese Altersklasse, und das hat wirklich dazu geführt, dass die Methode jetzt in Deutschland wie auch in anderen Ländern an spezialisierten Zentren für Kinder in der Breite verfügbar ist.

Durch das europäische Studiennetzwerk, an dem sich alle großen Mukoviszidosezentren beteiligen, werden jetzt Schulungen für diese Methode angeboten. Zudem haben wir im Deutschen Zentrum für Lungenforschung, woran immerhin fünf große Mukoviszidose-Zentren beteiligt sind, auch multizentrische Implementierungs- und Validierungsstudien gemacht, wobei wir in der Altersgruppe, die wir heute besprechen, aber auch sogar bei kleineren Kindern die Untersuchung regelmäßig durchführen, so dass man sagen kann, dass diese Methode zwischenzeitlich in Deutschland auch für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle im Alltag zur Verfügung steht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzung Frau Dr. Dittrich.

Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM): Ich komme von der Medizinischen Hochschule Hannover und bin Oberärztin in der dortigen Mukoviszidose-Ambulanz, wo wir 200 Kinder unter 18 betreuen und

damit mit Abstand die größte pädiatrische Einrichtung für die Versorgung dieser Patienten sind. Wir haben schon vor fünf Jahren aus den Gründen, die Herr Professor Mall bereits ausgeführt hat, bei den Kindern unter sechs begonnen, die Verlaufskontrollen ausschließlich über Lung Clearance Index vorzunehmen, weil die Spirometrie in dieser Altersgruppe nicht sensitiv genug ist, und haben gerade dieses Jahr beschlossen, das auszuweiten, nämlich dass wir auch die Kinder bis zum zehnten Lebensjahr primär über den LCI untersuchen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker: Ist es so, wie der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat, dass die Therapie bei den Kindern so früh wie möglich begonnen werden sollte?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Das kann ich nur absolut unterstützen. In den letzten Jahren sind wir davon ausgegangen. Mit den symptomorientierten Therapien, die wir haben, sind viele Kinder in dem Alter noch klinisch unauffällig, haben relativ wenig sogenannte pulmonale Exazerbationen, und es geht ihnen relativ gut. Nichtsdestotrotz weiß man aus Untersuchungen an Säuglingen, die jetzt eben im Neugeborenen-Screening untersucht wurden – mit Hilfe von bildgebenden Verfahren, CT und MRT, mit Hilfe dieser Lungenfunktionsmethode, mit bronchoalveolärer Lavage –, ebenso von einer großen Studie in Australien, dass die Kinder keineswegs lungengesund sind: Es gibt bereits in den ersten Lebensmonaten eine chronische neutrophile Entzündung, es werden schon pathologische Keime nachgewiesen, es sammelt sich Schleim in der Lunge an, und es kommt zu destruktiven Prozessen, die schon im Kleinkindalter zu Bronchiektasen führen, ohne dass man es unbedingt klinisch wahrnimmt.

Der Pathomechanismus ist von Geburt an vorhanden, Störungen dieser CFTR-Chloridkanäle stoßen es an und unterhalten diesen Pathomechanismus. Deshalb ist für uns völlig klar, dass eine möglichst frühzeitige Intervention und Verbesserung der Funktion der Chloridkanäle mit diesen Korrektoren, den CFTR-Modulatoren, ein absolut logischer Weg ist, den man unbedingt beschreiten sollte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler, Frau Wenzel-Seifert und Herr Lenzen. – Frau Wieseler zunächst.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe noch eine Frage zu dem Lung Clearance Index. Da haben wir in unserem Bericht beschrieben, dass Sie das nur in einzelnen Zentren durchgeführt haben, was an sich nicht primär das Problem ist. Vielmehr besteht das Problem, was wir in den Daten gesehen haben, darin, dass sehr viele Auswertungen fehlen. Auch von denjenigen Patienten, die in dieser Substudie in den spezialisierten Zentren untersucht wurden, fehlen 54 Prozent der Patienten in der Auswertung. Das kann ich nach Ihrer Beschreibung nicht ganz nachvollziehen, weil Sie darin einerseits darlegen, das sei eben nicht wie bei den Lungenfunktionsparametern von der Mitwirkung abhängig, während Sie andererseits gleichzeitig beschreiben, dass das nun doch ein schon seit einigen Jahren etabliertes Verfahren zu sein scheint. Das ist also etwas, was die Auswertung für uns ausgesprochen fraglich macht. Ich weiß nicht, ob der pU sich nochmals zu den fehlenden Daten äußern könnte, jetzt unter der Beschreibung, dass dieses Verfahren doch eigentlich etabliert ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Wir müssen sagen, dass wir diese Situation natürlich auch bedauern, die Sie gefunden haben und jetzt noch mal beschreiben, dass es eben doch viele fehlende Werte gibt, mehr als nötig gewesen wäre, weil die Durchführung des Tests auch in der Studie eben erst bei Kindern ab drei Jahren überhaupt vorgeschrieben war. Damit ist automatisch ein gewisser Fehlanteil vorgegeben. Zudem haben wir leider auch die Situation, dass wir zum einen Kinder haben, die keine valide Baseline-Messung haben, und zum anderen Kinder, die keine valide Messung nach 24 Wochen haben, und das sind nicht gleichen. Insofern haben wir sozusagen von der etwas günstigeren Zahl beim Studienbeginn eben nicht für alle Kinder wirklich auswertbare Differenzmessungen.

Das führt dann zu diesem Ergebnis, wie Sie gesagt haben, was aber nichtsdestotrotz immer noch in der Altersgruppe der schon etwas schwerer betroffenen und damit etwas älteren Patienten zu einer signifikanten Verbesserung geführt hat, bei nur 14 auswertbaren Patienten in diesem Stratum. Das Ausmaß des Effektes ist aber von der gleichen Größe, wie wir das auch bei den Sechs- bis Elfjährigen insgesamt gesehen haben. Man muss sich nur vor Augen führen, dass es bei den Sechs- bis Elfjährigen immerhin 100 Kinder waren, und hier haben wir also bei 14 mit dem gleichen Ausmaß die Signifikanz erreicht. Das Problem kann nur daran liegen – wie gesagt, Detailinformationen liegen uns daraus nicht vor –, dass es eben bei der von vornherein reduzierten Zahl der Kinder, bei denen der Test durchgeführt werden konnte, eben doch zu Fehlern bei den Messungen gekommen ist – Berichte, woran das lag, liegen uns nicht vor –, sodass eben keine bessere Datenlage vorhanden ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch noch eine Frage zum LCI. Sie erwähnten gerade, dass Sie jetzt damit anfangen, bei Kindern unter zehn Jahren bei Ihnen in der MHH die Daten zu erheben. Vielleicht habe ich das falsch verstanden.

Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM): Das ist ein Missverständnis. Wir benutzen das als primären Parameter. Wir messen das schon sehr lange, aber wir haben bisher die Spirometrie genutzt, weil sich der Gesundheitszustand der Patienten insgesamt in den letzten Jahren deutlich verbessert hat, so dass wir inzwischen mit der Spirometrie nicht mehr sensitiv genug sind.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich würde meine Frage trotzdem noch zu Ende bringen. Wenn es trotzdem erst mal ein relativ neues Verfahren ist, stellt sich die Frage: Wie sicher ist es denn, dass man da schon sensitiv Veränderungen in dieser Altersgruppe findet? Wir haben ja schon einige Verfahren durchgemacht und wissen ja, dass die Veränderungen, die wir so normalerweise als patientenrelevant erachtet haben, sich eigentlich erst ab zwölf Jahren zeigten, also die Exazerbationen, und dass das dann so langsam ein progredienter Prozess ist, dass der Umbau des Lungengewebes bereits mit null oder ganz am Anfang beginnt. Ab wann kann man das mit diesem Verfahren erfassen? Wenn Sie sagen, FEV₁ sei nicht ausreichend sensitiv, wie effektiv ist denn das in diesem Segment der Kinder von zwei bis fünf Jahren, und sind das Daten, die auch schon so belastbar sind, dass man sie zur Grundlage von klinischen Studien macht, oder ist das jetzt eher noch eine Forschungsfrage?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich will das einmal so beantworten: Wir haben im Deutschen Zentrum für Lungenforschung eine randomisierte kontrollierte Studie bei Säuglingen mit Mukoviszidose mit inhaliertem hypertonem versus isotonem Kochsalz durchgeführt, und dort konnten wir mit longitudinalen Messungen des LCI zeigen, dass diese Methode bereits im ersten Lebensjahr sensitiv ist, um Veränderungen und Therapieeffekte nachzuweisen.

Die Datenlage insgesamt – jetzt wird der Vorsitzende sagen, das ist nicht die Altersgruppe, die wir heute besprechen – bei den Zwei- bis Fünfjährigen ist dahin gehend auch sehr gut, sodass man Veränderungen sowohl hinsichtlich einer Zunahme der Veränderungen mit zunehmendem Alter bei klinisch stabilen Kindern, Veränderungen im Rahmen von Exazerbationen und symptomatischen Therapien von Exazerbationen, als auch Korrelationen mit anderen Parametern der Schwere der Lungenerkrankung feststellen kann. Das ist mittlerweile in der Literatur sehr gut dokumentiert.

Ich will vielleicht noch eine Anmerkung zu den patientenorientierten Endpunkten machen; das ist natürlich sehr wichtig. Wir sind in der glücklichen Situation, dass wir die kleinen Kinder mit den symptomorientierten Therapien so gut behandeln können, dass sie eben im Kleinkindalter nicht mehr versterben und dass sie relativ wenige pulmonale Exazerbationen und Symptome haben. Deshalb können wir diese klassischen Parameter einfach nicht heranziehen.

Aus meiner Sicht ist für eine genetische Erkrankung, die einen Defekt an diesen Chloridkanälen bewirkt, der Schweißtest ein ganz wichtiger Endpunkt. Das ist nämlich ein Endpunkt für die CFTR-Funktion, die mit dem Medikament noch nicht perfekt, aber zumindest partiell wiederhergestellt werden kann. Der obere Grenzwert für das Schweißchlorid liegt im Bereich von 60 mmol/l; im Blut haben wir etwa 100 bis 120 mmol/l Chlorid. Wie Sie hier in dieser Studie bei den Zwei- bis Fünfjährigen gesehen haben, wurde das Schweißchlorid um über 30 mmol/l reduziert. Das ist übrigens eine Veränderung, die wir ansonsten in einer anderen Altersgruppe noch nicht beobachtet haben und die auch dafür spricht, dass die funktionelle Korrektur bei kleinen Kindern eventuell sogar noch besser funktioniert als bei älteren Patienten. Dies unterstreicht eben, dass wir in dieser Altersgruppe einen therapeutischen Effekt erwarten können, der mindestens so gut ist wie in den älteren Altersgruppen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage richtet sich an die klinischen Stellungnehmer. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in ihrer Stellungnahme explizit auf die Hepatotoxizität hingewiesen, und auch in der Zulassungsstudie haben ja mehrere Kinder die Behandlung aufgrund einer Transaminasenerhöhung abgebrochen. Können Sie einmal sagen, wie Sie das aus klinischer Sicht einschätzen, gerade in dieser besonders vulnerablen Population von zwei bis fünf Jahren, und wie Sie dies, wenn Sie ein Kind behandelten, monitorierten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Mehl-Schmedes, bitte schön.

Frau Dr. Mehl-Schmedes (Charité): Zu dem Zweiten, dem Monitorieren: Das lässt sich am ehesten, am häufigsten, am einfachsten über Blutentnahme bewerkstelligen, über die sogenannten Leberwerte, die Transaminasen. Das ist das, was auch in der Studie verwendet wurde, was aber auch in der Klinik verwendet wird, um erste Anzeichen einer Hepatotoxizität von medikamentösen Interventionen zu beobachten.

Zu dem ersten Teil der Frage: Wir haben inzwischen beobachtet, gerade auch im Rahmen vieler Interventionen, dass die Kinder mit Mukoviszidose ja häufiger leicht erhöhte Leberwerte haben, Transaminasen, und dass dies auch sehr schwankend ist. In den Verläufen sehen wir häufig mal erhöhte Leberwerte, die sich, ohne dass man irgendetwas an der Therapie verändert, auch wieder normalisieren. Insofern ist das, glaube ich, auch immer relativ schwierig auf eine bestimmte Ursache zurückzuführen.

In der jetzigen Studie waren wir nicht beteiligt. Bei den etwas älteren Kindern können wir sagen, dass wir es insgesamt – jetzt auch schon ab sechs Jahren – viel einsetzen und da eine sehr gute Verträglichkeit

lichkeit, eigentlich eine deutlich bessere Verträglichkeit als bei den Älteren, bei den Erwachsenen, gesehen haben. Insofern hätte ich da nicht so viel Bedenken, weil es sich gut monitorieren lässt und weil wir insgesamt den Eindruck haben: Je kleiner die Kinder sind, desto besser vertragen sie es.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht noch ergänzend Herr Dr. Patchev, ehe Sie dann noch ergänzend fragen, Herr Lenzen. – Bitte schön.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Nur ganz kurz: Es gab drei Patienten, die die Studie aufgrund von erhöhten Transaminasen abgebrochen haben. Das war aber auch im Protokoll so definiert, dass dann, wenn der Arzt keine alternative Ursache feststellt und ein bestimmter Schwellenwert überschritten wird, die Therapie abzusetzen ist. Das alles waren asymptomatische Transaminasenerhöhungen, und keines der Kinder hatte begleitende Bilirubinerhöhungen, Gelbsucht oder andere Parameter einer schweren Leberfunktionsstörung. Bei allen drei Patienten sind, nachdem sie die Therapie abgebrochen haben, die Werte für die Transaminasen wieder heruntergegangen; alle drei haben sich davon komplett erholt. Das ist kein irreversibler Schaden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Lenzen, bitte schön.

Herr Dr. Lenzen: Vielen Dank, Frau Schmedes. Ich habe es mir schon gedacht, dass Sie natürlich die Leberwerte bestimmen. Wie häufig machen Sie das denn? So war die Frage gemeint. Es ging darum, wie häufig Sie das monitorieren. Gerade bei kleinen Kindern ist ja eine Blutentnahme nicht so ganz leicht. Wie engmaschig würden Sie die dann monitorieren?

Frau Dr. Mehl-Schmedes (Charité): Meinen Sie, wie wir das bisher machen oder dann, wenn wir die Therapie beginnen würden? Wahrscheinlich unter dieser Therapie.

Herr Dr. Lenzen: Sowohl als auch; das finde ich beides interessant.

Frau Dr. Mehl-Schmedes (Charité): Üblicherweise ist es jetzt so, dass wir das einmal jährlich machen, natürlich jederzeit auch, sollte es einen klinischen Anlass geben. Aber üblicherweise geschieht das einmal im Jahr. Ansonsten wird es selbstverständlich gemacht, wenn man Medikamente ansetzt, von denen man weiß, dass sie da Probleme verursachen könnten; das kann ja auch Antibiotika sein. Zum Beispiel monitorieren wir das unter Antibiotika so, dass wir üblicherweise nur nach 14 Tagen noch einmal eine Kontrolle machen. Ich denke, bei solch einer Therapie könnte man das sicherlich initial monatlich monitorieren, mindestens alle drei Monate in jedem Fall.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Bend dran und dann Frau Bickel.

Frau Bend: Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Meine erste Frage ist eigentlich gerade schon fast komplett beantwortet worden; sie wäre etwas allgemeiner gewesen, weil wir ja wissen, dass bei älteren Patienten Lumacaftor/Ivacaftor durchaus zu Nebenwirkungen geführt hat. Mich interessiert, ob das so war und wie da die Situation, jetzt einmal unabhängig von den Transaminasen, bei den Zwei- bis Fünfjährigen ist. Die zweite Frage bezieht sich auf die Pankreas-Elastase; da gab es ja diese signifikante Verbesserung. Für wie patientenrelevant halten Sie das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Dittrich, bitte.

Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM): Bezüglich der Nebenwirkungen kann ich mich meiner Kollegin nur anschließen, dass wir bei den jüngeren Patienten deutlich weniger Nebenwirkungen sehen. Die

Nebenwirkungen bei den erwachsenen Patienten und insbesondere die Gründe für Abbrüche waren ja vor allem pulmonale Nebenwirkungen bei Patienten, die pulmonal eben schon deutlich schwerer betroffen sind, als dies die Kinder sind; diese sehen wir eigentlich auch schon in der Gruppe von Sechs- bis Elfjährigen gar nicht.

Im Hinblick auf die hepatotoxischen Nebenwirkungen sehen wir in der Gruppe der Sechs- bis Elfjährigen durchaus auch die beschriebenen Transaminasenerhöhungen, aber nicht über das hinausgehend, was wir bei den älteren Patienten gesehen haben, eher weniger. Auch da kann ich mich nur anschließen: Wir haben bisher keinen Patienten gehabt – wir behandeln inzwischen in der gesamten Ambulanz 75 Patienten mit diesem Kombinationspräparat –, bei dem diese hepatotoxischen Nebenwirkungen irreversibel gewesen wären.

Die zweite Frage betraf die Pankreas-Elastase. Ich halte es für einen extrem wichtigen Parameter, insbesondere in dieser Altersgruppe, weil die zwei- bis fünfjährigen Kinder ja typischerweise bisher diejenigen Patienten gewesen sind, die noch recht lungengesund waren, die aber oft Probleme mit der Gewichtszunahme hatten. Das ist vor Einführung des Neugeborenen-Screenings in dieser Altersgruppe eigentlich der Hauptgrund für die klinische Diagnose gewesen. Bevor das Neugeborenen-Screening 2016 eingeführt wurde, wurden die Patienten ja klinisch diagnostiziert, und der größere Teil wurde über eine Gedeihstörung diagnostiziert. Das heißt, wir wissen, dass diese Kinder schon ganz früh aufgrund der gestörten Pankreasfunktion Probleme mit der Gewichtszunahme haben. Somit ist es natürlich ein sehr erfolgversprechender Parameter, wenn es gelingt, diesen Effekt zu verbessern. Das zeigt sich meines Erachtens auch darin, dass wir bei unseren Patienten – wie gesagt, wir behandeln jetzt etwa 75 Patienten mit Orkambi – einmal nach der BMI-Zunahme unter der Therapie geguckt haben. Sie sind natürlich unterschiedlich lange auf der Therapie. Von daher ist dies sicherlich keine statistisch besonders belastbare Aussage; aber wir sehen durchaus Hinweise, dass die Gewichtszunahme umso besser ist, je jünger die Patienten sind, das heißt, je früher wir anfangen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie hier in diesem Fall eine einarmige Studie vorgelegt haben. Wir wissen, es läuft noch ein Placebo-Vergleich. Aber warum wurde jetzt nur diese einarmige Studie durchgeführt? Meines Erachtens haben Sie ja auch in den anderen Alterskohorten immer RCTs vorgelegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Der Grund, warum hier eine einarmige Studie vorgelegt wird, besteht darin, dass wir bei den jüngeren Populationen so schnell wie möglich in diese Therapie kommen müssen. Bei einer Erkrankung, bei der der Krankheitsverlauf ohne diese Therapie so gut dokumentiert ist, bei der wir so gut wissen, wie es den älteren Populationen geht und welche deutliche Wirkung das Medikament bei den älteren Populationen zeigt, sehen wir das auch als gerechtfertigt. Im Übrigen wurde dies für Ivacaftor bei den Patienten mit Gating-Mutationen auch gemacht, sodass quasi ab dieser Altersgruppe ebenfalls eine einarmige Studie für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte. Wir haben aber auch in dieser Studie noch einmal diese Auswaschphase, die auch eine bestimmte Möglichkeit bietet, die Effektkausalität abzuleiten und auch sicherzustellen. Vor diesem Hintergrund ist diese Studie eben als Zulassungsstudie von den Regulatoren auch so akzeptiert worden.

Die RCT, die auch Sie, Herr Vorsitzender, angesprochen haben, ist eine Studie, die nur in Deutschland stattfindet, an sehr wenigen, sehr hoch spezialisierten Zentren. Sie verfolgt eine andere Frage

stellung, nämlich zu analysieren, wie man einerseits die frühen Lungenveränderungen, die auch Herr Mall im Zusammenhang mit der Bildgebung angesprochen hat, in diesem sehr frühen Alter darstellen und quantifizieren kann, und andererseits, wie da der Effekt durch die Orkambi-Therapie ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Nachfrage Frau Bickel.

Frau Bickel: Das wäre jetzt meine nächste Frage gewesen: Was sind eigentlich die Endpunkte, die Sie in diesem RCT erheben? Das sind keine solchen Endpunkte wie der LCI oder FEV₁ oder Exazerbationen, die wir bislang betrachtet haben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Der primäre Endpunkt ist, wie schon gesagt, im Rahmen der Bildgebung die Lungenveränderungen zu quantifizieren und zu bewerten. LCI ist ein sekundärer Endpunkt im Rahmen dieser Studie, auch ab dem Alter von drei Jahren. Auch die Exazerbationen werden natürlich erfasst, genauso wie Schweißchlorid, wie Pankreasenzyme und eben auch Sicherheitsparameter. Der primäre Zweck, wofür diese Studie stattfindet, besteht eben darin, sich die Art der Lungenveränderungen und deren Modifikation anzuschauen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nochmalige Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Aus dem Postulat heraus, das sich in diesen anderen Endpunkten – LCI, FEV₁ – wahrscheinlich in dieser Altersgruppe nichts zeigen wird – Oder würde man beim LCI in dieser Altersgruppe überhaupt schon einen Unterschied sehen?

Herr Dr. Patchev (Vertex): Wenn Sie erlauben, würde ich auch diese Frage gern Herrn Professor Mall oder den Klinikern überlassen. Wir glauben, dass dies schon so ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das machen wir so. – Herr Professor Mall, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Danke. – Das Folgende sage ich jetzt einmal in meiner Rolle als Studienleiter, als LKP dieser Studie; auch Frau Dittrich beteiligt sich in Hannover hieran. In der Tat erwarten wir, dass der LCI dort genauso gut funktioniert. Wir haben dieses Studienprotokoll gemeinsam mit dem Sponsor zu einer Zeit geplant, als man das noch nicht wusste; vor drei bis vier Jahren haben wir damit begonnen. Wir arbeiten in der Tat parallel an diesen zwei Endpunkten, der Bildgebung mit MRT als röntgenstrahlenfreier Methode und dem LCI. Warum in dem Protokoll dort das MRT der primäre Endpunkt ist, weiß ich nicht; das ist aus meiner Sicht eher zufällig so entstanden. Aber es werden alle Endpunkte erfasst, und wir erwarten, dass uns der LCI auch die Antwort geben wird.

Vielleicht noch als kurze Ergänzung auf Ihre Frage: Randomisierte Studien in dieser Altersgruppe sind das, was aus meiner Sicht als Kliniker für die Zukunft wichtig wird, was aber bisher absolutes Neuland ist. Ich denke, die Studie, die der Sponsor jetzt macht, ist eine der ersten randomisierten Studien überhaupt in dieser Altersklasse. Ich halte es für ein sehr wichtiges Zeichen und eine wichtige Entwicklung, diesen Weg zu gehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Einmal noch, Frau Bickel.

Frau Bickel: Meine letzte Frage: Wann ist diese Studie beendet, oder wann können wir mit den Ergebnissen der Studie rechnen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Die Studie hat im Winter letzten Jahres mit der Rekrutierung begonnen; die Rekrutierung läuft noch. Wir erwarten die ersten Ergebnisse von primären Endpunkten wahrscheinlich in etwa eineinhalb bis knapp zwei Jahren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Lenzen ist jetzt dran.

Herr Dr. Lenzen: Meine Frage dreht sich auch um Evidenz in Form von RCTs. Die EMA wollte ja durchaus auch weitere Daten sehen. Ist die Studie, von der Sie gerade gesprochen haben, auch die Post-Authentification Efficacy Study? – Sie schütteln den Kopf. Dann können Sie zu dieser Studie bitte auch nochmals etwas sagen: Welche Art Studie ist das? Welche Evidenz wird da generiert werden? Welche Endpunkte werden erhoben, und wann rechnen Sie da mit Daten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Die Post-Authentification Effectiveness Study, die von der EMA jetzt mandatiert wurde, wird so ähnlich aufgesetzt, wie es sie auch schon für Kalydeco gibt. Das ist eine registerbasierte Studie, wobei man sich, soweit ich informiert bin, auch geeinigt hat, dass man auf das US-amerikanische und einige wenige europäische Register zugreift. Ich glaube nicht, dass das deutsche Register da mit beteiligt ist, einfach weil in diesen anderen Ländern das Medikament schon länger auf dem Markt ist und man eben schneller an die Ergebnisse herankommt. Ich weiß nicht, wann da die ersten Analysen geplant sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Nachfrage?

Herr Dr. Lenzen: Wird das in irgendeiner Form eine kontrollierte Studie sein, oder wird das ebenfalls eine einarmige Studie? Können Sie vielleicht noch etwas mehr zu Design und Endpunkten sagen?

Herr Dr. Patchev (Vertex): Die Studie wird eine Kohortenstudie. Wenn man das so macht wie bei Kalydeco – ich weiß das auch nur aus dem EPAR –, dann wird man sich für die Kontrollkohorte Patienten mit Mutationen suchen, für die das Medikament, das wir untersuchen, nicht zugelassen ist. Also, das sind die Patienten mit sogenannten Minimal Function Mutations, für die momentan kein CFTR-Modulator verfügbar ist. Das sind aber nicht Patienten mit dem identischen Genotyp, sondern mit einem klinisch vergleichbaren Genotyp. Sie fungieren als Kontrollkohorte, und diejenigen Patienten, die Orkambi erhalten, sind dann eben die Verum-Gruppe. Also, es wird letzten Endes ein vergleichendes Studiendesign sein, aber nicht randomisiert, und die Kontrollkohorte ist nicht identisch mit der untersuchten Kohorte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt Frau Wieseler und dann Frau Wenzel-Seifert. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Danke schön. – Vielleicht können Sie für die Kohorte die Patienten aus England nehmen. Da ist das Präparat ja nicht verfügbar, da können Sie die Mutation nehmen.

Ich habe nochmals eine Frage zu dem Vergleich. Wir haben es in unserem Bericht ja auch schon beschrieben: Was uns eben grundsätzlich fehlt, ist ein Vergleich. Das ist ja notwendig in diesem Verfahren, um zu beschreiben, ob wir einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben. Jetzt habe ich mehrfach aus Ihren Beschreibungen gehört, dass der natürliche Verlauf ohne Behandlung eigentlich relativ gut charakterisiert ist. Sie beschreiben das auch selbst in Ihrer Stel-

lungnahme. Deshalb ist für mich unklar, warum Sie das im Bericht nicht dargestellt haben. Sie haben keinerlei Recherche zu Studien nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht, haben auch keine Darstellung gemacht, sodass wir zumindest hätten prüfen können, wie der Vergleich aussieht, ob es zu dramatischen Effekten kommt, die die Ableitung eines Zusatznutzens auch in einer solchen Situation durchaus zulassen würden. Sie haben aber eben keinerlei vergleichende Daten vorgelegt. Das macht die Sache für uns so schwierig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer macht das? – Herr Banik, bitte schön.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Tatsächlich haben wir für das Dossier selber nicht allein nach diesen Studien für die Vergleichsgruppe gesucht, einerseits mit der Kenntnis des Hintergrundes, dass es sie nicht gibt, und andererseits auch, weil wir tatsächlich nicht vermutet haben, dass das IQWiG sie herangezogen hätte, weil indirekte, nicht adjustierte Vergleiche für sie ja gar nicht herangezogen werden.

Aber wir haben uns eben auch auf die verfügbare Evidenz gestürzt und haben dies zum Beispiel in der Stellungnahme noch einmal dargestellt, weil wir wissen, wie die Patienten sich darstellen, wenn sie aus unseren eigenen Studien ab dem sechsten Lebensjahr beobachtet werden. Man sieht sozusagen, wie sich die Progredienz, über die wir die ganze Zeit sprechen, auswirkt: Wenn Patienten allein mit der besten verfügbaren Therapie behandelt werden, dann verschlechtern sie sich eben kontinuierlich. Das kann man am LCI zeigen, das kann man später auch am FEV₁ zeigen, an den Exazerbationen auch überwiegend erst später. Deshalb ist das so.

Wir haben auch für die Stellungnahme noch mal nachrecherchiert. Es gibt keine Studien, Registerstudien, die nur dieses Kollektiv der Kinder von zwei bis fünf Jahren untersuchen. Deshalb bezieht sich diese Bemerkung oder dieses Statement, der progrediente Verlauf generell sei bekannt, eben auf das Kontinuum, nicht nur auf diese ausgewählte Gruppe, sondern darauf, dass wir sozusagen punktuell durch unsere eigenen Studien ab dem sechsten Lebensjahr bzw. ab dem zwölften Lebensjahr sehen, wie sich die Patienten darstellen, die bis dahin ja nur Best Supportive Care bekommen konnten.

Deshalb ist das so gemacht worden. Es ist uns klar, dass es sozusagen für die klassische vergleichende Evidenzbewertung eben bei der einarmigen Studie bleibt. Wir haben zusätzlich eben nur das, wovon wir durchaus meinen, dass es ein sehr gutes Zusatzargument ist, nämlich diese Wash-out-Phase, die zeigt, dass in den kausal mit der Erkrankung und mit der Therapie verbundenen Parametern die Effekte in 14 Tagen praktisch wieder völlig zurückgehen, sodass wir immerhin diesen zusätzlichen deutlichen Hinweis auf das tatsächliche Proof of Concept des Medikamentes vorlegen konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Banik. – Frau Wieseler, noch eine Nachfrage.

Frau Dr. Wieseler: Verstehe ich Sie dann richtig, dass Sie sagen, Sie erwarten in der Population der Zwei- bis Fünfjährigen, wenn Sie die vorhandenen Daten zu denen Ihrer einarmigen Studie kontrastieren würden, eigentlich gar keine Unterschiede in den Endpunkten, sondern Sie würden lediglich im weiteren Verlauf, im weiteren Lebensweg der Kinder über dieses Alter hinaus Unterschiede erwarten? So habe ich Sie jetzt verstanden; deshalb meine Nachfrage.

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

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Da haben sie mich leider falsch verstanden. Es handelt sich ja sowieso um ein Kontinuum, das jetzt im Rahmen der Entwicklungsstrategie in drei Schubladen unterteilt ist,

eben Patienten ab zwölf, von sechs bis elf und von zwei bis fünf, und natürlich gibt es da Übergänge. Aber wir wollten damit nicht sagen, dass man in dieser Gruppe Zwei- bis Fünfjährige nichts beobachten kann. Wir haben ja auch gezeigt und beobachtet. Aber insgesamt ist sozusagen die Progredienz vorgegeben und entwickelt sich so, wie wir das anhand unserer Studien-Baseline-Daten zeigen konnten, in Ermangelung der anderen Daten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Noch eine weitere Nachfrage? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht verstehe ich es auch einfach nicht. Ich schaue zum Beispiel auf die Daten zu den Exazerbationen. Sie haben 30 Prozent Exazerbationen in der Studie. Wenn Sie sagen und ich hier in Ihrer Stellungnahme lese, der natürliche Verlauf bei einer rein symptomatischen Behandlung – das heißt bei einer Behandlung mit der gegenwärtigen zVT – sei sehr gut dokumentiert und bekannt, dann frage ich mich: Warum haben Sie diese Studie nicht recherchiert und die Exazerbationsfrequenz dieser Patienten unter dieser symptomatischen Behandlung Ihren Ergebnissen gegenübergestellt? Das ist mir einfach nicht klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich kann und muss mich da leider wiederholen, dass wir eben über den Verlauf sozusagen das gesamte Kollektiv beobachten und kennen. Das Fehlen von reinen Daten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Zwei- bis Fünfjährige muss wirklich konstatiert werden. Es gibt diese separaten Daten nicht. Den weiteren, darüber hinausgehenden Verlauf haben wir gezeigt, und es wurde hier mehrfach betont, wie er sich verhält; deshalb fehlt das eben.

Um noch einmal auf Exazerbationen einzugehen: Sie sind, wie Herr Professor Mall und ebenso Frau Dittrich bereits sagte, Ereignisse, die durch die Fortschritte auch mit der besten symptomatischen Therapie jetzt bei den Zwei- bis Fünfjährigen so selten geworden sind, dass wir eben in der Studie auch keine Verbesserungen zeigen konnten. Das ist auch ein Unterschied, der sich durch die Krankheitsprogredienz zu den älteren Patientengruppen und den Studienergebnissen in diesen älteren Gruppen zwangsläufig ergibt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu liegen direkt zwei Wortmeldungen vor. – Herr Dr. Rasch zunächst, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Frau Wieseler, Ihre Intention zielt ja darauf ab, dass der Hersteller hier hätte einen historischen Vergleich durchführen können, um einen dramatischen Effekt zu zeigen. Der Gesetzgeber hat nun einmal vorgesehen, dass genau für solche Konstellationen ein Evidenztransfer vorgesehen ist. Der Gesetzgeber hat hier nicht den dramatischen Effekt als Voraussetzung definiert, und genau dies erklärt das Vorgehen des Herstellers. Der G-BA hat für genau diese Indikation, für genau dieses Arzneimittel den Zusatznutzen ab sechs Jahren und ab zwölf Jahren gesehen, und genau das ist das Vorgehen des Herstellers gewesen, nicht aber das, was das IQWiG hier als allein akzeptablen Weg darstellt, einen dramatischen Effekt zeigen zu müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann zunächst Herr Professor Mall, danach Sie noch mal, bitte.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich möchte das noch einmal kommentieren. Es gibt einen dramatischen Effekt in der durchgeführten Open-label-Studie, der bisher mit Best Symptomatic Care nicht erzielt werden konnte. Standard of Care für die Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist eine

Substitution mit Verdauungsenzymen. Wenn man das macht, dann kann man zwar, sofern man es sehr gut macht, erreichen, dass die Kinder an Gewicht zunehmen, und man kann der Gedeihstörung entgegenwirken. Man schafft es aber nicht, dass sich das exokrine Pankreas, die Bauchspeicheldrüse, in ihrer Funktion erholt. Das zeigt eben, das erste Mal übrigens bei Kindern mit diesem Genotyp, mit der Homozygotie für diese zwei schweren Mutationen, dass dies, wenn man sehr früh damit anfängt, prinzipiell möglich ist. Das ist noch nicht perfekt, das hat nicht bei allen Kindern funktioniert, es kommt nicht zu einer kompletten Rekonstitution; aber das ist eben ein Therapieeffekt, den man bisher noch nicht erzielen konnte. – Das wollte ich hier in dieser Diskussion nochmals anmerken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann ist direkt dazu noch einmal Frau Dr. Dittrich dran.

Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM): Mit Best Symptomatic Care erreichen Sie natürlich auch nicht diesen Abfall des Wertes beim Schweißtest, weil Best Symptomatic Care ja lediglich eine symptomatische Therapie ist, mit der Sie nicht an der Basisursache der Erkrankung angreifen. Zudem müsste man aus wissenschaftlicher Sicht, wenn Sie eine historische Vergleichsgruppe von Zwei- bis Fünfjährigen hinzuzögen, feststellen, dass sich die Therapie der Erkrankung in den letzten fünf bis zehn Jahren ganz jenseits der Modulatoren deutlich verbessert hat, sodass es sehr schwierig sein wird, ausreichende Daten zu erheben, anhand derer eine solche Kontrastierung möglich wäre. Das ist ja etwas, wofür wir Kinderärzte doch recht lange plädieren: dass man eben auch versuchen muss, in dieser Altersgruppe RCTs zu machen. Das ist sehr schwierig; all diejenigen, die zwei- bis fünfjährige Kinder haben, können sich das vielleicht vorstellen. Aber trotzdem wäre das aus meiner Sicht wissenschaftlich der korrektere Vergleich, nicht aber eine Vergleichsgruppe, die historisch schlechter behandelt wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich hatte eigentlich eine andere Frage, die ich vielleicht noch zurückstelle. – Würde man zu dem, was Sie eben zur Pankreasinsuffizienz erwähnt haben, nicht erwarten, dass sich das im Körpergewicht, im BMI, im Perzentil zur Entwicklung usw. niederschlägt? Würden Sie die Daten – es sind ja intraindividuelle Vergleiche, die hier gemacht wurden – auch dahin gehend interpretieren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Das ist eine gute Frage. Natürlich, wenn man zum einen eine ausreichend große Gruppe und zum anderen dann eben im Idealfall auch eine Placebo-Kontrolle hat, dann würde man das erwarten. Die Schwierigkeit der Interpretation der Gewichtszunahme oder der Veränderung des BMI besteht in dieser Altersgruppe darin, dass es ein Alter ist, in dem die Kinder dramatisch an Gewicht zunehmen – das ist ein unglaublich dynamischer Prozess mit relativ hohen intra- und interindividuellen Unterschieden – und sie eben die Pankreasenzymersatztherapie bekommen. Das ist für mich die plausible Erklärung, warum man in dieser Studie keine dramatischen Unterschiede sieht. Trotzdem ist die Erholung des exokrinen Pankreas unter der Therapie für mich ein dramatischer Befund, den man bisher mit keiner anderen Therapie erreicht hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu ergänzend Herr Patchev und dann nochmals Frau Wenzel-Seifert. – Herr Dr. Patchev, bitte.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Um auf Ihre Frage noch mal zu ergänzen: Anhand der Ausgangswerte der Kinder im z-Score, was ja im Prinzip dem entspricht, was Sie angesprochen haben, nämlich den Perzentilen, die wir aus den U-Heftchen kennen, sehen wir, dass die Kinder bei Baseline, vor allem die kleineren, eher im negativen Bereich sind, also unterhalb der 50. Perzentile. Unter der Therapie steigen sie in diesem z-Score. Das ist etwas, wie Professor Mall angesprochen hat, was ja altersnormiert ist. Das heißt, auch über diese Entwicklung, während derer wir die Kinder beobachtet haben, werden diese Daten altersnormiert. Da sehen wir eine signifikante Verbesserung dieser z-Scores; das heißt, die Kinder sind dann oberhalb der 50. Perzentile. Wenn wir die Behandlung abbrechen, dann geht es wieder nach unten, wenn auch nicht signifikant. – Dies sei gesagt, um das noch einmal zu untermauern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert noch einmal, bitte.

Frau Wenzel-Seifert: Noch eine andere Frage, die sich uns vorhin in der Diskussion gestellt hat, als wir uns überlegt haben, wie man eigentlich in Kenntnis der gesamten Entwicklung dieser Erkrankung ein RCT macht. Jetzt waren wir ganz erstaunt oder hatten es uns eigentlich gar nicht so richtig vorstellen können. Wenn man weiß, dass man in den höheren Gruppen Vorteile hat, und weiß, wie diese Erkrankung pathophysiologisch zustande kommt, und wenn man ein Screening ohnehin nicht im Alter von fünf Jahren macht, sondern bei Geburt – das hat ja wohl einen tieferen Sinn –, dann hat sich uns schon die Frage gestellt: Ist es eigentlich ethisch möglich, jetzt in Kenntnis der Daten, wie sie da sind, eine solche Studie zu machen, wie Sie sie jetzt auch schon durchführen? Diese Frage beantwortet sich; Sie sind ja offensichtlich durch die Ethikkommission gekommen. Nur bleibt die Frage: Wie läuft denn die Rekrutierung? Ich könnte mir vorstellen, dass es da durchaus Schwierigkeiten gibt, die Eltern davon zu überzeugen, diese Behandlung jetzt erst einmal nicht zu machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Also, warum machen wir die Studien? Warum denken wir, dass es wichtig ist, RCTs zu machen, auch bei kleinen Kindern? Auf der einen Seite ist das bei der Einführung eines neuen Medikaments seit vielen Jahren der Goldstandard bei Erwachsenen, und als Kinderärzte denken wir natürlich: Warum sollen die Kinder den Goldstandard nicht bekommen? Selbstverständlich geht es um Langzeitsicherheit, und es geht natürlich auch um Langzeittherapieeffekte. Deshalb denken wir, es ist wichtig. Auf der anderen Seite ist es ein völliges Neuland.

Ein weiterer Grund sind natürlich die Diskussionen, die wir hier haben: Um eine solche Therapie verfügbar und zugänglich zu machen, werden natürlich die Fragen gestellt und werden wir aufgefordert: Zeigen Sie, dass es wirklich funktioniert. – Das sind die drei wichtigen Gründe. Darüber hinaus ist es eben Neuland, und es ist auch eine schwierige Altersgruppe.

Das Folgende kommt jetzt auf Ihre Frage hinsichtlich der Ethik: Wir haben deshalb zum einen absichtlich eine 2:1 Randomisierung, sodass also doppelt so viele Kinder von vornherein das Verum bekommen als das Placebo, und wir haben zum anderen Placebo-Kontrolle über ein Jahr, gefolgt von einem zweiten Jahr der Open-label-Phase, während derer jeder das Medikament bekommt. Das war für die Ethikkommission akzeptabel; das ist auch für die Eltern, mit denen wir sprechen, akzeptabel. Die Rekrutierung läuft so, dass wir einen Großteil der betroffenen Zwei- bis Fünfjährigen in Deutschland für die Studie gewinnen konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Grell dran.

Frau Dr. Grell: Meine Frage geht auch noch einmal in diese Richtung. Sie sehen und hören ja, dass wir uns quälen, was Patientenrelevanz gerade bei diesen kleinen Kindern anbelangt, die noch recht asymptomatisch sind. Da fragen wir uns natürlich, ob Ihre Studie uns da vielleicht helfen kann. Ich hatte so mitgenommen, dass eigentlich Gedeihstörung, Gewichtsabnahme, Substitution mit Enzymen so ungefähr das Erste ist, was ich an klinischer Symptomatik erwarten würde. Könnten Sie sich vorstellen, dass die Studie, die Sie durchführen, dafür ausreichend sein könnte?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Das hoffen wir natürlich. Ich denke, die Chancen sind auch deshalb gut, weil es eben eine longitudinale Beobachtung über einen Zeitraum von zwei Jahren ist. Das Ziel ist, insgesamt 50 Kinder zu rekrutieren. Wir sind im Moment bei einem Stand von 38 und wollen die Rekrutierung bis in den Herbst dieses Jahres abschließen. Aus dieser tatsächlich longitudinalen Verfolgung mit vierteljährlichen Vorstellungen und Untersuchungen über einen Zeitraum von zwei Jahren erhoffen und erwarten wir wirklich, auch mit den gesamten biostatistischen Abschätzungen, die wir mit den verfügbaren Daten machen konnten, dass wir die Fragen beantworten können.

Der Nachteil ist, auch für die Konversation heute, dass wir für eine zweijährige Studie mit Rekrutierung des letzten Patienten in diesem Herbst eben noch gute zwei Jahre warten müssen, um es Ihnen beantworten zu können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Dittrich noch ergänzend dazu? – Bitte.

Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM): Ich wäre im Hinblick auf den konkreten Parameter Gedeihstörung auch insofern recht optimistisch, als wir in dieser von Professor Mall angesprochenen Studie mit hypertonem Kochsalz, die zwar kleinere Kinder betraf, uns eben auch diesen Parameter angeguckt haben, mit einer recht identischen Patientenzahl. Das war ja ein Therapeutikum, das nicht an der Bauchspeicheldrüse angreift, was aber eben die Lungenerkrankung verbessern kann. Schwerere Lungenerkrankung bedeutet mehr Kalorienverbrauch, und da haben wir signifikante Effekte auf den BMI gesehen. Insofern hoffen wir, dass wir auch in dieser Studie von den Patientenzahlen her ausreichend aufgestellt sind, um dann Effekte zu sehen. Aber es wird ein bisschen dauern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich schaue einmal in die Runde. Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich Ihnen, Herr Zinggeler, Gelegenheit geben, diese spannende Diskussion aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Sie haben sozusagen das Schlusswort. – Bitte schön.

Herr Zinggeler (Vertex): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich probiere einmal, kurz zusammenzufassen, was wir heute gehört haben.

Es ist klar, Mukoviszidose ist eine genetische Stoffwechselerkrankung. Sie trifft schon die Kinder, wenn sie sich als Embryos entwickeln; die körperlichen Funktionen sind dann schon eingeschränkt. Wir haben auch heute klar von den Klinikern gehört, dass nach der Geburt die körperlichen Funktionen eingeschränkt sind und dass dies zu irreversiblen Schäden führt. Jedes Jahr kommen in Deutschland ungefähr 140 Kinder mit Mukoviszidose zur Welt. Dank des Neugeborenen-Screening-Programms können sie so früh wie möglich diagnostiziert werden. Jetzt haben sie auch mehrere Chancen, früh behandelt zu werden, nicht nur mit symptomatischer Therapie, sondern auch mit einer kausalen Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt. Das Therapieziel ist, den Gesundheitszustand – besonders die Lungenfunktion, aber auch andere Funktionen – so lange wie möglich zu erhalten.

Wir sind überzeugt, dass der frühe Einsatz von Orkambi ab zwei Jahren dazu beiträgt, Lungenschädigung zu vermeiden und damit den Krankheitsverlauf zielgerecht und nachhaltig zu verbessern. In den vergangenen Jahren hat der G-BA bereits für Orkambi bei Kindern ab zwölf Jahren und bei Kindern von sechs bis elf Jahren einen Zusatznutzen attestiert. Nun liegt die klinische Evidenz mit positiven Ergebnissen bei Kindern ab zwei Jahren vor. Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens erscheint möglich; denn wir reden hier von der gleichen Erkrankung, der gleichen Mutation, dem gleichen Wirkmechanismus und einem Krankheitsverlauf. Das heißt, die Progression der Erkrankung und somit die Lungenschädigungen nehmen mit dem Alter immer mehr zu, ebenso andere Organschädigungen. Aus allen gehörten und bereits genannten Gründen sehen wir einen deutlichen Zusatznutzen für Orkambi auch für Kinder ab zwei Jahren.

Vielen Dank für das Gespräch heute. Von unserer Seite wünschen wir Ihnen allen einen sehr schönen Nachmittag und bedanken uns für das Gespräch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank an alle. – Sie können ganz sicher sein, dass die Inhalte dieser Debatte, der heutigen Diskussion nun in die weiteren Beratungen einfließen. – Ich bedanke mich noch einmal bei allen, die sich hieran beteiligt haben, und schließe diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 14:58 Uhr