

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff: Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478,  
D-479, D-480, D-481)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Januar 2020  
von 10:03 Uhr bis 12:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Bönisch  
Herr Dr. Patchev  
Frau Schmeding  
Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. (AGAM)** und die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**; **CF Zentrum an der Charité Berlin**:

Herr Dr. Schwarz

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

Herr Kahnert  
Frau Dr. Tyler-Weißhaupt

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

Herr Petry  
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité – Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Mall

Angemeldete Teilnehmerin für die **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)**:

Frau Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmerin für die **Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)**:

Frau Dr. Hammermann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Essen (UK Essen)**:

Herr Dr. Sultharsan

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ein frohes neues Jahr wünschen wir Ihnen noch. Wir behandeln Ivacaftor in allen Facetten. Wir machen Geschichtsbewältigung seit 2012. Damals hatten wir den ersten Beschluss; es war einer der ersten AMNOG-Beschlüsse. Wir haben insgesamt sieben Anwendungsgebiete, über die wir heute sprechen, sechsmal die Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze, einmal neues Anwendungsgebiet. Basis all dessen, was wir im Folgenden erörtern wollen, sind Dossierbewertungen des IQWiG vom 28.11.2019. Zu denen haben Stellung genommen Vertex als pharmazeutischer Unternehmer, als Kliniker Herr Dr. Sultharsan vom Universitätsklinikum Essen, Herr Dr. Nährig, Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene, Medizinische Klinik V, LMU, Herr Dr. Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Herr Professor Dr. Mall, Mukoviszidose-Zentrum und Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité Berlin, Frau Privatdozentin Dr. Dittrich von der Medizinischen Hochschule Hannover für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Herr Professor Dr. Dr. Tümmler von der Medizinischen Hochschule Hannover. Als Fachgesellschaften haben Stellung genommen die DGP und die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie, der Verband forschender Arzneimittelhersteller, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und BIO Deutschland.

Ich muss für das Wortprotokoll feststellen, wer heute hier ist. Ich will in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie deshalb darum, wenn Sie das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen sowie Ihren Namen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex sind anwesend Herr Bönisch, Herr Dr. Patchev, Frau Schmeding und Herr Dr. Dr. Banik, für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V., AGAM, und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGP, und das CF Zentrum an der Charité Berlin Herr Dr. Schwarz, für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose Frau Dr. Stahl, für die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie Frau Dr. Hammermann, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Dr. Tümmler, für das Universitätsklinikum Essen Herr Dr. Sultharsan, für den vfa Herr Dr. Rasch, für den BPI Herr Petry und Herr Dr. Wilken, für die Charité Herr Professor Dr. Mall, für BIO Deutschland Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weißhaupt. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wir haben heute eine etwas komplexere Anhörung, weil wir verschiedene Anwendungsgebiete haben. Mein Vorschlag wäre, ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einleitend die wichtigen Punkte zu allen Verfahren darzustellen. Was ich Ihnen als Option eröffnen würde, wenn Sie das einrichten können, ist, dass wir zunächst zu den verfahrensübergreifenden Aspekten – Endpunkte etc. pp. – etwas vortragen. Ich werde danach die Diskussion auf alle Fälle so gestalten, dass wir zunächst jenseits der Einzeldossiers über die allgemeinen Fragestellungen – was sind relevante Endpunkte, Surrogatparameter etc. pp.? – diskutieren. Anschließend werden die einzelnen Anwendungsgebiete aufgerufen. Ich überlasse es Ihnen, ob Sie in Ihrem einleitenden Vortrag das entsprechend splitten wollen oder nicht. Sie können auch, wenn Sie wünschen, das komplette Portfolio abarbeiten. – Wer macht das? – Frau Schmeding, bitte schön.

**Frau Schmeding (Vertex):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Wir freuen uns, heute erneut über Ivacaftor in der Mono- und auch

der Kombinationstherapie zu sprechen, ein Produkt, welches bereits diskutiert wurde und vom G-BA positiv beschieden wurde.

Zuerst möchte ich Ihnen kurz die Herren an meiner Seite vorstellen. Zu meiner Linken ist Herr Dr. Alexandre Patchev. Er wird federführend auf die Fragen zur Monotherapie eingehen. Er ist bei uns in der Medizin tätig. Daneben sitzt Herr Bönisch. Er ist ebenfalls bei uns in der Medizin. Er wird den Fokus auf die Fragen der Kombinationstherapie legen. Ganz links sitzt Herr Dr. Dr. Norbert Banik, statistischer Experte, der uns bei der Dossiererstellung unterstützt.

Der Schwerpunkt von Vertex ist die zystische Fibrose. Hier forschen wir seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen betroffenen Patienten eine kausale Therapie, das heißt, eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, ermöglichen zu können. Die zystische Fibrose, auch bekannt als Mukoviszidose, ist eine seltene, angeborene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu strukturellen Schäden, zur Einschränkung verschiedener Organsysteme wie der Lungenfunktion oder auch der Bauchspeicheldrüse. Sie können sich eine eingeschränkte Lungenfunktion vorstellen, wie wenn Sie Ihr Leben lang durch einen Strohhalm atmen, der mit der Zeit dünner und dünner wird. Letztlich kommt es bei der zystischen Fibrose zu einem Organversagen. Das führt dazu, dass einige Betroffene irgendwann in ihrem Leben zum Beispiel eine Lungentransplantation benötigen; denn immer noch sterben Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von circa 33 Jahren. Das ist ein Alter, in dem gesunde Menschen gerade in der Blüte ihres Arbeitslebens stehen und oftmals eine Familie gründen.

Die Ursache der Mukoviszidose ist ein Fehler im Erbgut, in dem sogenannten CFTR-Gen. Menschen, die an zystischer Fibrose erkrankt sind, haben hier eine Mutation. Das heißt, das CFTR-Gen ist mutiert und kann somit seine Aufgabe nicht mehr richtig ausführen. Entweder wird kein oder nicht genügend CFTR-Chloridkanal produziert, der je nachdem seine Funktion auch nicht richtig ausüben kann.

Obwohl wir bei der zystischen Fibrose von einer einzigen Erkrankung sprechen, gibt es circa 350 krankheitsverursachende Mutationen. Das erklärt auch, warum wir zur Behandlung der zystischen Fibrose und zur Behandlung verschiedener Patienten verschiedene Wirkstoffe oder auch Wirkstoffkombinationen benötigen.

Die Strategie von Vertex ist, präzise, hochinnovative Arzneimittel zu entwickeln, die genau die zugrundeliegende Ursache – wir sprechen von einer genetischen Erkrankung – adressieren. Wir nennen das die CFTR-Modulation. Das heißt, die CFTR-Modulation sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder funktioniert und somit die Krankheitsprogression gebremst werden kann.

Ivacaftor – Sie hatten es eben schon angesprochen, Herr Hecken – ist 2012 das erste Mal in der Monotherapie zugelassen worden. Ivacaftor ist der Backbone aller CFTR-Modulationen. Seit seiner Zulassung hat er bereits beeindruckende Ergebnisse sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag gezeigt. Aber seitdem hat es bereits einige weitere Zulassungen sowohl in anderen Mutationen als auch Altersgruppen gegeben; denn das Ziel von Vertex ist, immer weiter in Mustern die Lücke zum Neugeborenen-Screening zu schließen.

Aber nicht allen Patienten ist mit Ivacaftor in der Monotherapie geholfen. Bei der Mehrheit der Patienten liegen Mutationen vor, die noch komplexere pathobiologische Veränderungen bedingen. Hier braucht es einen Kombinationspartner, einen weiteren Wirkstoff, wie Tezacaftor, der zusammen in der Kombinationstherapie mit Ivacaftor bereits Bestandteil einer Anhörung war, die im letzten Frühjahr stattfand. Auch hier haben wir einen positiven Wert gesehen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass unabhängig von Alter oder Mutation Ivacaftor sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie in den zugelassenen Anwendungsgebieten eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und eine deutlich bessere Lebensqualität für Patienten bietet, und das bei einem Sicherheitsprofil auf Placeboniveau.

Damit bin ich mit meinen allgemeinen einführenden Worten am Ende und übergebe, wenn Sie einverstanden sind, das Wort an meine Kollegen Herrn Patchev und Herrn Bönisch, die näher auf die medizinischen Einzelheiten der Monotherapie und der Kombinationstherapie eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schmeding. – Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von mir ein gutes neues Jahr! Sie haben soeben von Frau Schmeding gehört, dass verschiedene Mutationen über unterschiedliche pathobiologische Mechanismen zum Krankheitsbild der Mukoviszidose führen können. Bei den Patienten mit sogenannten Gating-Mutationen ist die Pathobiologie im Grunde genommen recht einfach. Das CFTR ist ein Kanalprotein. Es sitzt an der Oberfläche von Epithelzellen und ist aufgrund dieser Mutation verschlossen. Das heißt, das Chlorid kann nicht aus den Zellen hinausgehen. Wenn das Chlorid nicht aus den Zellen hinaustransportiert wird, kann es auch nicht osmotisch Wasser mit sich ziehen und so die Sekrete verflüssigen. Aufgrund dieser Fehlfunktion ist der Schleim in der Lunge zähflüssig, und Sekrete von Drüsen wie im Verdauungsorgan die Bauchspeicheldrüse sind ebenfalls zähflüssig. Es kommt dadurch zu einem Teufelskreis aus mechanischer Verstopfung von Bronchien oder Drüsengängen, Infektionen, Entzündungen und dadurch zu dem Funktionsverlust und irreversiblen Schäden und Vernarbungen der betroffenen Organe.

Diese Erkrankung beginnt bereits im Mutterleib. Viele Säuglinge haben bereits kurz nach der Geburt einen mechanischen Darmverschluss und entwickeln gravierende Fehlfunktionen der Bauchspeicheldrüse im ersten Lebensjahr, die im unbehandelten Verlauf zu einer Unterernährung führen. Andererseits kann durch diese Vernarbung der Bauchspeicheldrüse im Erkrankungsverlauf auch ein Diabetes entstehen. In der Lunge sind bei diesen jungen Säuglingen teilweise irreversible Veränderungen wie Vernarbungen oder Bronchiektasen zu sehen. Mit zunehmendem Alter nehmen diese immer mehr zu, wodurch ein Teufelskreis aus Minderbelüftung von Lungenarealen, Infektionen, Entzündungen und letztendlich weiteren Schäden an der Lunge entsteht. Aus diesen verschiedenen Teufelskreisen entsteht eine immer größer werdende Spirale der Progression, wenn man so will, an deren Ende bei der Mehrheit der Patienten, wie Sie gerade gehört haben, entweder eine lebensrettende Lungentransplantation oder der Tod durch Ersticken steht.

Ivacaftor wird zusätzlich zu der symptomatischen Therapie gegeben. Im Gegensatz zu dieser wirkt Ivacaftor bei den Patienten mit Gating-Mutationen ganz gezielt an dieser mutationsbedingten Fehlfunktion des CFTR und führt dazu, dass der Kanal aufgeht. Somit wirkt Ivacaftor direkt an diesem Defekt, der den beschriebenen Teufelskreisen zugrunde liegt.

Was bedeutet das für die Patienten mit Gating-Mutationen? Diese Patienten profitieren sehr stark von der Ivacaftor-Therapie. Das zeigen nicht nur die Daten der klinischen Studien, sondern auch Registerdaten aus dem klinischen Alltag. Die Lungenfunktion wird deutlich und nachhaltig verbessert. Je früher wir mit der Therapie beginnen, desto deutlicher kann die Progression diesbezüglich gebremst werden. Die Patienten profitieren von einer erheblichen Reduktion von pulmonalen Exazerbationen. Das sind schwere entzündliche Ereignisse, die mit verschlechtertem Gesundheitszustand und reduzierter Lebensqualität einhergehen. Die Exazerbationen gelten auch als der Haupttreiber für die Entstehung weiterer irreversibler Lungenschäden wie Vernarbungen oder Bronchiektasen.

Unter Ivacaftor zeigen die Patienten deutliche und relevante Verbesserungen ihrer Lebensqualität. Dabei ist das Sicherheitsprofil von Ivacaftor sowohl in den klinischen Studien als auch im Alltag durchaus mit dem anderer CFTR-Therapien vergleichbar. Aufgrund dieser Erkenntnisse und nicht nur aufgrund eines Orphan-drug-Status hat der G-BA Ivacaftor bei Patienten mit Gating-Mutationen in der Vergangenheit einen Zusatznutzen attestiert und quantifiziert. Auch deshalb ist Ivacaftor aus der Standardtherapie der Mukoviszidose bei Patienten mit Gating-Mutationen nicht mehr wegzudenken.

Das Ziel der Therapie bei einer angeborenen, aggressiv fortschreitenden Erkrankung, die man bereits kurz nach der Geburt dank Neugeborenen-Screening diagnostiziert, ist es, die Progression so weit wie möglich zu bremsen. Aus diesem Grund diskutieren wir heute über ein neues Anwendungsgebiet für Patienten mit Gating-Mutationen ab dem zwölften Lebensmonat. Bei diesen Kleinkindern führt Ivacaftor zu einer starken Verringerung des Schweißchlorids. Das ist ein Parameter, der bei Mukoviszidose aufgrund der Fehlfunktion des CFTR sehr stark erhöht ist und daher sowohl für die Diagnose als auch als Wirksamkeitsparameter für die CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor genutzt wird. Während man früher sagte, dass Kinder, die beim Kuss auf die Stirn salzig schmecken, früh sterben werden, erreichen wir heute mit Ivacaftor bei kleinen Kindern sogar Werte, die man sonst nur beim Gesunden sieht. Unter Ivacaftor werden auch Parameter verbessert, die die Funktion der Bauchspeicheldrüse und Entzündungsprozesse der Bauchspeicheldrüse abbilden, also jenem Organ, das als erstes bei dieser aggressiven Form der Mukoviszidose zerstört wird. Auch hier erreichen wir teilweise Werte wie bei einem Gesunden.

Auch mit der besten symptomatischen Therapie würden im weiteren Krankheitsverlauf diese Kinder in die Teufelskreise der Progression geraten aus zunehmender Unterernährung, Verlust von Lungenfunktion, zunehmenden Exazerbationen, irreversiblen Organschäden bis hin zur Notwendigkeit einer lebensrettenden Lungentransplantation. Daher gilt es, mit einer kausal ansetzenden Therapie mit Ivacaftor möglichst früh zu beginnen, um so den Krankheitsverlauf zu modifizieren.

Die Daten aus dem klinischen Alltag zeigen uns, dass, je früher die Ivacaftor-Therapie begonnen wird, desto deutlicher die Progression gebremst werden kann. Daten aus der größten bislang verfügbaren Registerstudie mit mehr als 1.500 mit Ivacaftor behandelten Patienten mit Gating-Mutationen zeigen nicht nur die Reduktion der pulmonalen Exazerbationen im Behandlungsalltag, sondern liefern auch erste Hinweise auf Vorteile dieser Therapie in Bezug auf das Überleben der Patienten und die Notwendigkeit von Organtransplantationen. Es sind somit weitere Belege für patientenrelevante Vorteile, die Ivacaftor zum festen Bestandteil des Therapiestandards bei CF gemacht haben.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, ich komme mit meinen Ausführungen zur Monotherapie zum Ende und übergebe, sofern Sie erlauben, das Wort an Herrn Bönisch zum Thema Ivacaftor in der Kombinationstherapie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Herr Bönisch, bitte.

**Herr Bönisch (Vertex):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Neben der Monotherapie ist Ivacaftor auch in der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor zugelassen. Dabei handelt es sich um Patienten mit der Mutation F508del, die deutlich schwieriger zu behandeln ist. Hier ist zusätzlich ein sogenannter Korrektor notwendig: Tezacaftor, der dafür sorgt, dass das CFTR-Protein, dass der CFTR-Chloridkanal überhaupt erst an die Zelloberfläche kommt.

Für die F508del-homozygoten Patienten im Anwendungsgebiet A ist Ivacaftor in der Kombinationstherapie eine mit Vorteilen versehene kausale Therapieoption. Im indirekten Vergleich mit der zVT Lumacaftor/Ivacaftor sehen wir insgesamt eine sehr ähnliche Wirksamkeit. Wir sehen Vorteile für Ivacaftor

in der Kombinationstherapie in der Lungenfunktion und in der Lebensqualität, und wir sehen Vorteile bei den Hospitalisierungen.

Die Langzeitdaten aus den offenen Verlängerungsstudien zeigen, dass beide Medikamente in der Lage sind, die Progression der Lungenerkrankung zu bremsen, also langfristig für einen besseren Erhalt der Lungenfunktion sorgen. Dabei ist das Ausmaß für Ivacaftor in der Kombinationstherapie stärker ausgeprägt als bei Lumacaftor/Ivacaftor.

Welche weiteren für die Patienten relevanten Vorteile hat Ivacaftor in der Kombinationstherapie? Zum einen ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbessert. Anders als bei der zVT kommt es hier nicht zur Zunahme respiratorischer unerwünschter Ereignisse wie Brustenge oder Atemnot. Das wiederum führt zu einer verbesserten Therapietreue. Dieses verbesserte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war es auch, das ausschlaggebend war für die Bestätigung des Orphan-drug-Status sowohl für Ivacaftor als auch für den Kombinationspartner Tezacaftor/Ivacaftor durch die EMA. Zum anderen sehen wir für Ivacaftor in der Kombinationstherapie ein deutlich verbessertes Arzneimittelwechselwirkungsprofil. Anders als Lumacaftor führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4. Dies erlaubt, wie wir bereits in der Anhörung im April diskutiert haben, die alten Therapieschemata weiter wie gehabt und optimiert umzusetzen. Dies betrifft eine Vielzahl von Medikamenten zur Behandlung von Komorbiditäten der Mukoviszidose wie Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit Mykobakterien oder Pilzen, Medikamente zur Behandlung gastroösophagealer Refluxkrankheit, antientzündliche Therapien und Antidepressiva.

Zudem ist für die Gruppe aller konzeptionsfähigen Frauen wichtig, dass mit Ivacaftor in der Kombinationstherapie der Einsatz hormoneller Kontrazeptiva uneingeschränkt wirksam ist.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet B mit einer CFTR-Restfunktions-Mutation und einer F508del-Mutation ist Ivacaftor in der Kombinationstherapie die erste kausale Therapieoption überhaupt. Diese Patienten zeigen zwar, verglichen mit den F508del-homozygoten Patienten, eine verzögerte Krankheitsmanifestation, aber diese Patienten sterben noch immer 20 bis 25 Jahre früher als die Allgemeinbevölkerung.

Schaut man sich die Pathobiologie dieser Patienten an, versteht man auch, warum sie so gut von der Therapie profitieren. Wie ich schon gesagt habe: Diese Patienten haben eine Mutation mit CFTR-Restfunktion, die in der Regel leichter behandelt werden kann. Das sieht man sehr klar an den Studiendaten. Bereits nach acht Wochen sehen wir eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität. Diese Effekte sind auch nach zwei Jahren in der Langzeitstudie stabil. Bei diesen Patienten scheint die Progression der Lungenerkrankung gestoppt, und diese Patienten können wieder richtig am Leben teilnehmen.

All diese Aspekte führen dazu, dass Ivacaftor in der Kombinationstherapie im deutschen Behandlungsalltag sehr gut angenommen worden ist.

Ich möchte zusammenfassen. Wir sehen für Ivacaftor sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie direkt für die Patienten erfahrbare, patientenrelevante Vorteile durch die beschriebenen Verbesserungen der Morbidität, die Verbesserung der Lebensqualität, und das alles bei einem Sicherheitsprofil auf Placeboniveau.

Wir freuen uns auf eine angeregte Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Bönisch. – Frau Bickel, wollen Sie zu Beginn allgemeine Fragen stellen?

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Würden Sie bestätigen, dass die Therapie so früh wie möglich begonnen werden soll? Wir haben die Schwierigkeit, dass wir zumindest in der Gating-Mutation 551D in der Studie ab zwölf Jahren statistisch signifikante Ergebnisse insbesondere bei den pulmonalen Exazerbationen und auch bei Morbiditäts- und Lebensqualitätsparametern sehen, diese Parameter aber bei sechs Jahren und weiter heruntergebrochen – das sind auch die anderen Gating-Mutationen –, zwei Jahre und zwölf Monate, letztendlich noch nicht anschlagen. Würden Sie trotzdem sagen, man soll diese Therapie so früh wie möglich beginnen?

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Nach dem, was wir bisher über den Beginn und den Verlauf der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose wissen, würden wir das absolut befürworten, diese Frage absolut bejahen, und zwar aufgrund von Untersuchungen an Neugeborenenkohorten, also Kindern, die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings diagnostiziert wurden. Vorreiter waren dort Kollegen aus Australien, die diese Kinder von Geburt an ganz ausführlich verfolgt und untersucht haben, auch mit bronchoalveolärer Lavage, mit Lungenfunktionsmethoden für Säuglinge und mit Computertomographien der Lunge. Sie haben bereits im Alter von drei Monaten erhebliche Lungenveränderungen im Rahmen einer neutrophilen Entzündung gesehen, aber auch von Mukusobstruktion der Atemwege, die zum sogenannten Air Trapping führt, und auch schon erste Veränderungen, die in Richtung chronisch entzündlicher und destruktiver Veränderungen der Atemwege gehen, also frühe Bronchiektasen. Das heißt, wir wissen heute von diesen neueren Endpunkten und invasiveren Untersuchungen in Beobachtungsstudien, dass die Lungenerkrankung im Säuglingsalter beginnt und lange beginnt, bevor sie klinisch auffällig, symptomatisch wird. Wir kennen den Verlauf der Erkrankung, wir wissen, dass die initialen Veränderungen, Entzündungen, Infektion, Mukus, potenziell reversibel sind, aber immer in irreversible Lungenveränderungen und Lungendestruktion übergehen. Das ist eine ganz starke Rationale, mit der Therapie so früh wie möglich, aus unserer Sicht idealerweise schon im Säuglingsalter, zu beginnen

Es kommt ein zweiter Aspekt hinzu, der schon kurz erwähnt wurde: Die Frühtherapie mit Ivacaftor bei Gating-Mutationen hat gezeigt, dass sich sogar die Funktion der Bauchspeicheldrüse, des exokrinen Pankreas, bessern kann. Wenn wir später über Biomarker sprechen, werden wir viel über den Schweißtest sprechen. Die Sekretion von Verdauungsenzymen durch die Bauchspeicheldrüse ist ein starker Biomarker. Bei Studien mit kleinen Kindern wurde zum ersten Mal gezeigt, dass die Funktion verbessert werden kann. Das ist ein zweites wichtiges Argument für einen möglichst frühen Therapiebeginn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mall. – Herr Tümmler, hatten Sie sich noch gemeldet?

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Eine zusätzliche Anmerkung. Aus den Registerdaten hat man gesehen, dass erwachsene Patienten unter der Therapie mit Ivacaftor eine Verringerung des jährlichen Verlustes an Lungenfunktion hatten. Bei den Adoleszenten sieht man, die bleiben stabil, die Lungenfunktion bleibt gleich, während man bei Kindern eine Besserung der Lungenfunktion im Verlauf der Jahre sieht. Daher bestätigt sich das, was Herr Mall gesagt hat. Daraus kann man die Option ableiten: Je früher man anfängt, desto besser ist man präventiv tätig und kann damit die vorgegebenen Sekundärkomplikationen der Mukoviszidose verhüten.

Spektakulär in diesem Zusammenhang ist ein in diesem Jahr veröffentlichtes Tiermodell – normalerweise sprechen Sie darüber nicht, weil es bewusst keine Menschen sind, aber das CFTR-Gen ist sehr nahe am Menschen bei einem Tier namens Frettchen –, in dem man gezeigt hat, dass, wenn man quasi

intrauterin ein G551D-Frettchen mit Ivacaftor behandelt, postnatal keine Krankheitserscheinungen auftreten. In dem Moment, wo man das Medikament weglässt, hat man innerhalb von Tagen die typischen Dinge, die Herr Mall gerade beschrieben hat, wie Mukusretention, Infektionsdispositionen, Pankreasausfall, manifestiert.

Wir haben etwas Besonderes. Es ist eine angeborene Erkrankung, bei der man, wenn Sie so wollen, prinzipiell schon postkonzeptionell angreifen könnte, um die Sekundärkomplikationen zu verhüten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Tümmler. – Herr Schwarz, bitte.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Was passiert, wenn man genau die frühe Therapie nicht gibt? Was ich persönlich im Rahmen der Transition erlebe – zwischen 12 und 18 Jahren sollen die jugendlichen Patienten zum Erwachsenenmediziner kommen –, ist, dass immer mehr eine normale Lungenfunktion – was erfreulich ist – und ein normales Gewicht haben. Was wir aber bei fast allen Patienten sehen, ist eine Veränderung im Rahmen der Untersuchung der Lunge, also im Röntgenbild oder im CT oder im MRT der Lunge, das heißt, es ist eine Veränderung, die man bei allen Patienten sieht und am liebsten nicht sehen möchte, weil das die Prognose bestimmt. Hier kann ich nur bestätigen, was die Vorredner schon gesagt haben: dass das dazu führt, dass Patienten nicht mehr gesund sind, wenn sie zum Erwachsenenmediziner kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe zum gleichen Themenkomplex eine Nachfrage, vielleicht ein bisschen anders gestellt. Herr Mall hat gut dargestellt, dass die Krankheit früh einsetzt und progressiv ist. Es wurde auch gesagt, dass die frühzeitige Intervention wichtig sei, weil man damit Strukturveränderungen verzögern kann. Aus meiner Sicht sagt die Datenlage genau das Gegenteil. Wir sehen relativ stabile und gute Effekte bei den Zwölfjährigen in dieser Studie, in dem Evidenzkörper, den wir vorliegen haben. Wir sehen bei den Sechs- bis Elfjährigen keine so guten Effekte mehr. Was wir vor allen Dingen nicht sehen, ist bei den Zwei- bis Fünfjährigen eine Verbesserung in den Surrogatparametern, die diese Strukturveränderungen anzeigen wollen.

Aus meiner Sicht sieht es im Moment so aus, dass wir das symptomatisch gut behandeln können und bei den älteren Patienten tatsächlich Erfolge erzielt werden. Wenn die Krankheit noch nicht vorliegt, sehen wir im Moment aus den guten kontrollierten Studien – das ist bei den ganz Kleinen nur die Cross-over-Studie – bei den Zwei- bis Fünfjährigen gerade bei den Parametern, die uns die Strukturveränderungen anzeigen wollen, keinen Effekt. Insofern habe ich die Argumentation, dass wir früh einsetzen wollen – auch wenn es sehr plausibel ist, das zu tun, weil die Krankheit früher einsetzt –, nicht nachvollziehen können. Die entscheidende Frage, die wir hier beantworten müssen, ist: Bewirkt der Einsatz von Ivacaftor eine Verzögerung dieser Strukturveränderungen? Dafür haben wir aus meiner Sicht keine überzeugenden Daten.

Was aus dem Register vorliegt, klingt erst einmal schön. Man weiß aber nicht, wie der natürliche Verlauf bei diesen Patienten gewesen wäre. Das heißt, wenn man einen dramatischen Effekt postulieren wollte, müsste man eine Vergleichsgruppe heranziehen, die uns zeigt, dass das auch bei den Jüngeren dramatisch schlechter wird. Es könnte sein, dass es sich auch bei denen nicht groß verändert, was in den Studien, die wir vorliegen haben, auch zum Ausdruck kommt. Bei den guten Vergleichen sehen wir also keinen Unterschied. Alles andere scheint für mich eher ein Postulat zu sein als eine Sache, die auf Fakten beruht, die wir hier normalerweise für eine Zusatznutzenaussage heranziehen würden. Ich würde gerne verstehen, wie Sie dazu kommen, das anders zu sehen.

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Sie haben recht, es sind frühe strukturelle Veränderungen. Die Spirometrie oder auch das Gasauswaschverfahren, um die derzeitigen Endpunkte zu messen, sind insensitiv. Wir kennen aber den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Wir wissen, wie Herr Schwarz es dargestellt hat, all die Zwei- bis Fünfjährigen entwickeln Bronchiektasen, entwickeln eine schwere Destruktion der Lunge, an der sie sterben. Deshalb ist für mich in diesem Kontext wichtig, auf die Biologie einzugehen. Da gibt es zwei Aspekte. Wir haben einmal als Surrogatparameter der CFTR-Funktion, wenn man so will, den Schweißtest. Wir haben, wie ich eben schon erwähnt habe, als Surrogatparameter für die exokrine Pankreasfunktion die Pankreas-Elastase. Die Studie der Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren hat gezeigt, dass ein erheblicher Teil dieser Kinder von Pankreasinsuffizienz in einen Bereich der Pankreassuffizienz kommt. Es ist für uns Ärzte ein wirklich durchschlagender Befund.

Der Schweißtest kommt in den oberen Normalbereich. Aus Funktionsmessungen, die wir im Deutschen Zentrum für Lungenforschung gemacht haben, unabhängig von Vertex, gemeinsam mit Herrn Tümmler, haben wir gefunden, dass die Korrektur im Bereich von 50 Prozent liegt. Das ist erheblich. Und wir kennen aus unserer Praxis eine ganze Reihe von Patienten mit sogenannten Restfunktionsmutationen, die von Geburt an eine Restfunktion in diesem Bereich haben. Von denen wissen wir aus epidemiologischen Studien aus den Registern, dass der Krankheitsverlauf über das Leben deutlich milder ist. Das spricht für uns eindeutig, auch wenn es von Ihnen keine anerkannten klinischen oder patientenrelevanten Endpunkte sind, für eine erhebliche biologische Wirkung, die die Rationale der frühen Intervention unterstützt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das heißt also – Sie hatten es vorhin schon angesprochen, Herr Professor Mall; Sie wiederholen es –, dass der beim IQWiG nicht unbedingt im Fokus stehende Schweißchloridwert Goldstandard in der Diagnosestellung ist. Sie unterstreichen – das wurde in den Stellungnahmen schon ausgeführt – die Bedeutung von FEV<sub>1</sub>- und IRT-Werten, was die Pankreasfunktionalität angeht. Somit hätten wir das angesprochen. Das wurde in der Nutzenbewertung anders gesehen. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe das verstanden. Es wäre schön, wenn wir Daten hätten. Eine Frage an den pU: Wieso bekommen wir aus der Studie 123, also der Cross-over-Studie, bei den Zwei- bis Fünfjährigen keine Effekte mitgeteilt? Da sind Pankreasparameter erhoben worden, da sind Lungenparameter erhoben worden, die die Strukturveränderung abbilden sollen, der Gasaustauschtest. Sie haben keinen einzigen Effekt berichtet. Warum nicht?

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Die Studie 123, die Sie ansprechen, ist als RCT aufgesetzt worden, und zwar mit Drei- bis Fünfjährigen. Bei Zweijährigen geht es in der Regel nicht, einen Lungenfunktionstest zu machen. Die Studie wurde aufgrund schlechter Rekrutierung abgebrochen, weil sie zu dem Zeitpunkt, zu dem sie hätte voll rekrutiert sein sollen, von der Marktzulassung überholt wurde. Dann konnte die Studie nicht rekrutiert werden. Es sind wirklich sehr seltene Mutationen, über die wir sprechen. Auch die G551D-Mutation ist sehr selten. Aus diesem Grund war diese Studie leider nicht mehr machbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich muss zurückfragen. Sie haben eine randomisierte Studie, in die Sie eine bestimmte Zahl von Patienten hineinrekrutiert haben. Sie können Effekte angeben. Sie sind nicht da. Sie haben

10 oder 13 Patienten jeweils in verschiedenen Gruppen. Sie nennen die Endwerte, aber Sie berichten keine Effekte. Warum nicht?

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Die mir bekannten Daten aus dieser Studie sind im Dossier dargestellt. Andere liegen mir nicht vor.

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

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Habe ich Sie richtig verstanden: Für Sie ist BSC in diesen Kohorten ab zwölf Monate keine Option? Sie würden immer mit Ivacaftor behandeln? Ich meine BSC on top, zusätzlich, nicht allein Placebo.

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Die Antwort ist: Ja, weil es die erste und einzige Therapie ist, die wirklich an dem Basisdefekt der Erkrankung ansetzt. Natürlich würden wir zum jetzigen Zeitpunkt die symptomatische Therapie fortsetzen. Es gibt in den USA die ersten Studien, die untersuchen, inwieweit man das weglassen kann. Das würden wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht tun. Es ist jedoch die erste Therapie, die am Basisdefekt ansetzt. Deswegen ist die Antwort ganz klar: Ja.

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

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Ich möchte ergänzen: Aus dem gleichen Aspekt, den ich vorhin genannt habe: um gesündere Patienten zu sehen und weniger Bronchiektasen, weniger symptomatische Patienten, so früh wie möglich mit der Therapie anfangen.

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

**Frau Dr. Stahl (FGM):** Wir haben eine Studie mit Inhalation von hypertonem Kochsalz durchgeführt, in die wir Säuglinge mit Mukoviszidose eingeschlossen haben, sehr früh, in den ersten vier Lebensmonaten, und das mit der Inhalation von isotonem Kochsalz verglichen haben. Man sieht, dass es durch die frühe Inhalationstherapie zu einer Verbesserung der Lungenfunktion kommt. Man sieht bei allen Kindern am Ende der Studie mit einem Jahr strukturelle Veränderungen im MRT, was dafür spricht – die Kinder haben nur die Basistherapie bekommen, keine CFTR-Modulation –, dass das nicht ausreichend ist, um alle Veränderungen zu verhindern. Deshalb würden wir uns für einen frühen Beginn der CFTR-Modulation aussprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Tümmler.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Vielleicht eine allgemeine Mitteilung: Ivacaftor ist einer der wenigen Wirkstoffe, bei denen man den molekularen Mechanismus hat aufklären können, und zwar in diesem Jahr. Man kennt seine Bindungsstelle und hat im rekonstituierten System tatsächlich gezeigt, dass der Basisdefekt, die Ursache der Mukoviszidose, in vitro vollständig kompensiert wird. Das ist ein Goldstandard, den wir normalerweise in der Pharmakotherapie mit der symptomatischen Therapie gar nicht erreichen können. Wir haben eine kausale Behandlung, die wir mittlerweile molekular im Detail beschreiben können. Die Störung der Kanalöffnung, von der Herr Patchev gesprochen hat, wird kompensiert und dadurch der Basisdefekt vollständig beseitigt, in vitro. Ich spreche nicht von in vivo; da gibt es natürlich viele andere Dinge.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hammermann.

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich kann mich den Vorrednern nur anschließen. Ziel des Neugeborenen-Screenings ist letztendlich, so früh wie möglich präventiv tätig zu sein. Letztendlich können wir mit den symptomatischen Therapien, die wir im Augenblick in diesem frühen Alter zur Verfügung haben, in vielen Fällen gerade mit Blick auf die Pankreasfunktion und auf die Ernährungssituation die vorhandenen Störungen therapieren. Aufgrund der vorhandenen Studienergebnisse wissen wir, dass wir mit der frühen Therapie mit CFTR-Modulatoren den Krankheitsfortschritt aufhalten können und damit die symptomatische Therapie zurückfahren könnten, wenn wir diese Therapieoption hätten, mit der Schäden schon von vornherein vermieden werden können.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte eine Frage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren Kindern auf junge Kinder bzw. Säuglinge. Sie hatten darauf hingewiesen, dass die strukturellen Schäden bereits früh auftreten, diese klinisch aber erst später sichtbar werden würden. Sie haben auch auf das Neugeborenen-Screening hingewiesen. Was wir bei der Nutzenbewertung üblicherweise heranziehen, sind Symptome, die man bereits sieht, zum Beispiel Exazerbationen, auch schwerere, oder Symptome, die so beeinträchtigend sind, dass sie eine Auswirkung auf die Lebensqualität haben. Wie sind Ihre Erfahrungen, wann übersetzen sich diese strukturellen Veränderungen, die man mithilfe des Neugeborenen-Screenings schon relativ früh feststellen kann, in den Beginn von Symptomen, die man erfassen kann?

Die andere Frage geht darum: Kann ich Ergebnisse von älteren Kindern auf jüngere extrapolieren? Wie sind Ihre Erfahrungen in der Behandlung? Die Behandlungen sind schon länger zugelassen. Wie unterscheiden sich aus Ihrer Erfahrung Kinder von ein bis zwei Jahren von Kindern von zwei bis sechs Jahren oder Kindern von sechs bis zwölf Jahren und über Zwölfjährigen im Hinblick auf diese zielgerichteten Therapien?

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Die Erkrankung vor allem in der Lunge ist extrem heterogen. Das heißt, sie betrifft nicht alle Atemwege gleich. Es ist eine heterogene Erkrankung. Sie betrifft die unterschiedlichen Patienten trotz derselben Mutationen in einem sehr unterschiedlichen Ausmaß. Das hängt mit Umweltfaktoren, mit krankheitsmodifizierenden Genen und natürlich auch mit der Adhärenz an die symptomatische Therapie zusammen. Es ist eine Erkrankung, die am Basisdefekt molekular angreift. Deswegen will ich die Übertragbarkeit mit dem Schweißtest beantworten. Der Schweißtest ist ein Biomarker für die CFTR-Funktion. Wir sehen eine Verbesserung bei Patienten im oberen Normbereich des Schweißchlorids. Wir sind bei 50 Prozent der CFTR-Funktion bei Gesunden. Sie fragten nach der Übertragbarkeit. Die Verbesserung des Schweißchloridwertes war bei den kleinen Kindern mindestens so groß bzw. größer als bei den Jugendlichen oder den Erwachsenen. Das ist die Übertragbarkeit einer molekularen Therapie, wenn man so will.

Zweitens, der Nutzen für die Kinder, für die Patienten im Sinne von Lebensqualität. Ich habe vorhin gesagt, dass bei der Open-label-Studie gesehen wurde, dass sich bei einer substanziellen Subgruppe der Kinder die exokrine Pankreasfunktion erholt hat. Das heißt, die brauchen keine Supplementation mit Pankreasenzymen mehr, können sich normal ernähren, sich dabei normal entwickeln und normal an Gewicht zunehmen. Das ist natürlich eine deutliche Verbesserung der Gesamtsituation dieser Kinder, auch symptomatisch, weil es nicht nur die Lunge ist. Im Kleinkindalter gibt es viele abdominelle

Probleme mit Blähungen, mit Durchfall, mit Bauchschmerzen. Genau das wird durch die Frühtherapie besser. Das ist das, was wir in der Klinik sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

(Frau Dr. Müller: Noch nicht ganz!)

– Frau Müller, bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Ich hatte gefragt: Wann wird es symptomatisch, wann fängt es an? Wann würde man strukturelle Veränderungen erwarten, beispielsweise Wirksamkeitseffekte – was Sie gerade gesagt haben – auf den Schweißtest, auch bei heterogenem Verlauf, in welchem Alter, dass es sich symptomatisch auswirkt? In der Regel schon mit zwei Jahren? Das sind kleine Studien; es ist eine seltene Erkrankung. Bei den Kleineren hat man einarmige Studien und nicht so viel gesehen. Wann würde man erwarten, dass man es an der Symptomatik deutlich merkt, ab welchem Alter, Heterogenität hin oder her, vielleicht grob erläutert?

Wonach ich auch gefragt habe, waren Ihre Erfahrungen mit Ivacaftor bei den jüngeren Patienten. Wie sind Ihre klinischen Erfahrungen? Es ist noch nicht lange, dass die Kinder so früh behandelt werden. Ist da etwas anders? Reagieren die Patienten anders? Vertragen sie es anders? Es geht zum Beispiel auch um die Pharmakokinetik, die zwar schon bei der Zulassung untersucht worden ist. Gibt es da spezielle Probleme? Wie sind da Ihre Erfahrungen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Das sind eine ganze Reihe von Fragen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Kleinkindern noch relativ selten, aber ein klassischer patientenrelevanter Endpunkt. In der klinischen Erfahrung werden sie relevant zunehmend im Schulkindalter mit Übergang zum Jugendalter, wo teilweise pubertätsbedingt Probleme mit der Therapieadhärenz eine Rolle spielen. Wie Herr Patchev dargestellt hat, ist es eine seltene Mutation. Das heißt, wir haben auch an den größeren Zentren kleine Gruppen von Patienten, die wir behandelt haben. Bei den Kleinkindern sehen wir klinisch eine deutliche Stabilisierung, insbesondere der abdominellen Symptome, auch der Lunge. Wir machen regelmäßige MRT-Untersuchungen der Lunge und der Nasennebenhöhlen. Wir haben bei einigen Patienten erhebliche morphologische Verbesserungen in beiden Bereichen gesehen, eine deutliche klinische Stabilisierung bei den Patienten, die wir von früh an behandelt haben.

Das andere war die Verträglichkeit?

**Frau Dr. Müller:** Eine kurze Rückfrage zu dem, was Sie eben gesagt haben. Sie haben eben ausgeführt, dass man bildgebend morphologisch schon früh Verbesserungen sieht, aber die symptomatische Verbesserung speziell bezüglich Exazerbationen erst im Schulalter/Übergang zum Jugendalter in größerem Ausmaß erwartet werden kann. Ich fasse es so zusammen, wenn das okay ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich darf auf die Stellungnahmen hinweisen. Es ist gesagt worden, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern unter sechs Jahren wenig geeignet seien, um das Therapieansprechen numerisch zu erfassen, da es hier häufig virale Infektionen der Atemwege gebe. Das ist im Prinzip eine Bestätigung dessen, was in den Stellungnahmen gesagt worden ist. Ich erwähne das, damit wir es an dieser Stelle im Protokoll haben. – Herr Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Bei uns am Zentrum in der Charité haben wir Patienten vom Neugeborenen bis hin zum Erwachsenen mit 76 Jahren. Deshalb haben wir einen guten Überblick. Rein

klinisch muss man sagen: Man muss einen CF-Patienten suchen, der nicht hustet. Auch die Kleinkinder bei uns haben diese Symptome. Es gibt bestimmte Biomarker, die wir uns anschauen wollen. Aber eben wurde nach Symptomen gefragt. Es gibt wenige Patienten mit CF, die keine Symptome haben; das muss man ganz klar sagen. Deswegen geht es ganz viel um die Expektorationen, das heißt, das zähe Sekret schon im frühen Kindesalter zu entfernen. Bei den Erwachsenen ist es so, dass es gar nicht mehr komplett entfernt werden kann. Es gibt keinen Patienten ohne dieses Sekret. Das ist etwas, was man als Arzt klinisch symptomatisch sieht. Was uns Patienten widerspiegeln, ist eine starke Beeinflussung genau dieser Symptome, die für diese Erkrankung signifikant sind. Die gehen unter der spezifischen Therapie mit Modulatoren – hier ist es Ivacaftor – deutlich zurück. Im längeren Verlauf – das kann man gar nicht so schnell beurteilen – sind es die Infekte, die rezidivierenden Exazerbationen. Was für den Patienten und für uns maßgeblich ist: Die CF wird deutlich besser; Husten, Sputum, diese Dinge sind stark beeinflusst. Die fangen ganz früh an. Wie gesagt, man muss Patienten suchen, die keine Symptome haben, auch im Kindesalter, auch wenn sie noch nicht so starke Infekte haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe eine Nachfrage dazu. Herr Mall, Sie haben den Schweißtest genannt. Aus den Studien, die wir vorliegen haben, zumindest den kontrollierten Studien, auch bei den Kleinen, haben wir das nicht. Bei der Studie 123 ist dieser Endpunkt offensichtlich nicht erhoben worden. Auf welche Studie beziehen Sie sich, dass es einen Unterschied gibt zwischen mit Ivacaftor behandelten Patienten und BCS-behandelten Patienten oder wie auch immer?

Die zweite Frage geht zurück an Herrn Schwarz oder an die, die die Studien durchgeführt haben. Wenn es so früh Symptome gibt, auch bei den kleinen Kindern, wären die in den Studien doch messbar. Sie haben vorhin gesagt, das sei nicht so richtig messbar, es gebe noch keine richtigen Symptome, deswegen könne man das nicht machen. Das verwirrt mich jetzt etwas. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich habe die Studiennummern für Ivacaftor bei Gating-Mutationen nicht alle im Kopf. Deswegen gebe ich das weiter an Herrn Patchev. Meines Wissens gab es eine Open-label-Studie, bei der neben der Pankreas-Elastase auch der Schweißtest gemessen wurde. Soweit ich mich erinnere, hat sie einen deutlichen Abfall des Schweißchlorids gezeigt, der größer war als bei Jugendlichen und Erwachsenen.

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Das ist die Studie 124. Das ist eine einarmige Studie. Sie wollen sicher darauf hinaus, dass es hier keine vergleichenden Daten gibt. Das ist der Vergleich zur individuellen Baseline. Hier sehen wir einen sehr starken Rückgang des Schweißchlorids. Das ist ein Parameter, der sich unter keiner anderen Therapie bei Mukoviszidose verändert. Der fällt nicht um 70 Prozent einfach so ab. Das ist das, was wir als relevant erachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zweite Frage an die Studiendurchführenden: Wenn es bei jedem Patienten Symptome gibt – ich fasse zusammen –, wieso zeigen sich dann keine Veränderungen in der Symptomatik? – So war es doch korrekt, Herr Eyding? – Frau Stahl.

**Frau Dr. Stahl (FGM):** Ich denke, das zielt auf den Bereich Biomarker und Endpunkte ab. Die Endpunkte, die aktuell verwendet werden, bilden das nur unzureichend ab. Husten kann man in Studien relativ schwer quantifizieren, weil man entweder die Kinder 24 Stunden mit Mikrofon überwachen müsste und aufzeichnen müsste, wie oft die Kinder in der einen oder anderen Gruppe husten, oder man sich darauf verlassen muss, was die Eltern berichten. Das ist natürlich das Symptom, das früh auftritt, aber relativ schwer quantifizierbar ist. Wir haben das versucht, aber es gelingt nur unzureichend.

Es gibt Methoden, die man anwenden könnte, die bisher zum Teil noch nicht angewendet wurden. Es wäre unser Anliegen, dass in Zukunft in Studien berücksichtigt wird, dass man Methoden wählt, mit denen man das Therapieansprechen abbilden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Stahl. – Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich kenne die Items nicht ganz genau. Den CFQ-R gibt es in einer Eltern-Version. Da gibt es das Atmungssystem. Da wird sicherlich abgefragt, was die Eltern berichten könnten. Es wäre eine Methode, die validiert ist. Bei den Atmungssymptomen wird sicherlich Husten abgefragt werden. Ich kann es nicht beschwören, aber ich würde davon ausgehen.

**Frau Dr. Stahl (FGM):** Genau, das ist eine einzelne Frage. Der CFQ-R besteht aber aus sehr vielen Fragen. Eine Frage zum Husten wird bei einem Gesamtkonzept von 70 Fragen wahrscheinlich keinen dramatischen Ausschlag bringen.

**Herr Eyding:** Die Domänen werden separat ausgewertet. Wir haben die Atmungssymptomatik. Es wäre sicherlich eine Möglichkeit, es zu versuchen, wenn es Symptome gibt. Wenn die deutlich zurückgehen, würde sich das auch an dieser einen Frage festmachen, wenn man die Domäne Atmungssystem auswerten würde. Darin sehe ich kein so großes Problem.

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Eine kurze Ergänzung dazu. Die Validierung des CFQ-R auch in der Eltern-Version fängt erst ab sechs Jahren an. Bei Zwei- bis Fünfjährigen oder darunter gibt es keine validierte Version von diesem Fragebogen, noch nicht.

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

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Bei dieser jungen Altersgruppe ist der Husten da. Der ist aber auch bei vielen anderen Kindern in dieser Altersgruppe da. Wir können sagen: Die CF-Patienten husten alle. Aber es husten natürlich auch viele andere. Insofern ist es gerade in den Wintermonaten bei Zwei- bis Fünfjährigen, die in den Kindergarten gehen, schwer, zu unterscheiden und zu sagen, welche nicht husten. Virusinfekte sind schon angesprochen worden. Das ist wirklich kein harter Parameter, den man zur Studienauswertung gut nutzen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich will mich nicht zur Größe der Patientenkohorte und zur Sinnhaftigkeit eines direkten Vergleiches einlassen. Dass Kinder husten, ist klar. Die Frage ist: Was kann man vergleichen, und was kann man halbwegs sortiert ableiten? Wir haben es mit einem kleinen Patientenkollektiv zu tun; damit möchte ich das jedoch in keiner Weise rechtfertigen. Was mir schon auffällt, ist die große Bedeutung, die einem so frühen Therapiebeginn beigemessen wird. Das zeigt sich auch in Ihrem klinischen Empfinden. Sie spiegelt sich aber in der Datenlage nicht wider. Man kann über die Endpunkte diskutieren, die pulmonalen Exazerbationen, wenn das infektiös ist; das erschließt sich mir noch. Man kann über Pankreas diskutieren. Nur müsste man an verschiedenen Stellen signifikante

Effekte sehen, die ich auch bei mehrfachem Lesen in dieser Form nicht gesehen habe. Ich bestreite in keiner Weise das, was Sie sagen. Die Frage ist nur: Wie können wir das bei der sehr komplexen Situation griffiger machen, um bei den ganz Kleinen Evidenz zu generieren, wie kann man das ein Stück weit besser machen?

Eine Frage noch: Wir haben über die unterschiedlichen Altersgruppen gesprochen. Gibt es Unterschiede in dem von Ihnen wahrgenommenen Behandlungserfolg, egal wie das gemessen wird, in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung? Da gibt es auch Differenzierungskriterien.

Sind die i.v. Antibiotikatherapien nach Ihren klinischen Erfahrungen immer aufgrund pulmonaler Exazerbationen indiziert, oder gibt es Fälle, wo man sagen kann: „Du musst eine i.v. Antibiotikatherapie machen, obwohl keine pulmonale Exazerbation vorliegt“? Diese Frage hängt mit den Endpunktüberlegungen zusammen und mit der Frage der Hospitalisierung etc. pp. Wenn Sie das vielleicht im Vorbeilaufen beantworten könnten. Sie kennen sich da aus, Sie haben das gelernt. – Bitte schön, Herr Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich fange mit dem Ersten an: Endpunkt. Wie kann man dazu kommen, zu sagen: „Das funktioniert; es ist eine Therapie, die funktioniert oder nicht“? Das würde ich mit einer Gegenfrage beantworten. Wie von Herrn Patchev dargestellt wurde: Der Basisdefekt ist ein Defekt des CFTR-Chloridkanals. Bei der Gating-Mutation alleine und in Kombination mit der F508del-Mutation haben die Patienten praktisch keine Kanalfunktion. Es ist praktisch ein nahezu 100-prozentiger Funktionsverlust. Mit diesem Medikament können wir die Funktion auf 50 Prozent des Gesunden aktivieren. Das sehen wir am Schweißtest. Vor allem bei den Kleinkindern, wo die Erkrankung erst beginnt, ist es mit den bestehenden Endpunkten, den von Ihnen anerkannten Endpunkten, extrem schwierig, Effekte zu sehen. Warum kann man nicht den biologischen Effekt würdigen vor dem Hintergrund, dass wir den natürlichen Verlauf der Erkrankung bzw. den Verlauf der Erkrankung unter der derzeitigen symptomatischen Therapie kennen und wir zweitens wissen, dass die Erkrankung milder verläuft bei Menschen, die mit Restfunktions-Mutationen geboren sind und von Geburt an Restfunktionen in diesem Bereich haben? Warum kann man bei den genannten Schwierigkeiten um die Endpunkte bei kleinen Kindern und einer seltenen Mutation, die sowieso in Deutschland nur 1 bis 2 Prozent der Kinder betrifft, nicht so denken und argumentieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir wollen hier nicht in einen Dialog eintreten. Sie wollen uns davon überzeugen, dass der Kuss auf die Stirn, der Böses verheißt, wenn er salzig schmeckt, ein geeigneter, validierter Parameter ist. Daran arbeiten Sie. Der Kuss als solcher wird es sicher nicht sein. Es ist auch nicht Basis der evidenzbasierten Medizin. Sie sehen, wir machen jetzt ein globalgalaktisches ethisches Gebilde daraus. Darüber diskutieren wir im Augenblick. Sind bei den kleinen Kindern die Endpunkte, die wir haben, geeignet, und ist der Schweißtest ein validierter Parameter, um daraus Ableitungen zu ziehen? Ich wüsste auch gern noch: Gibt es bei den Schweregraden und bei der i.v. Antibiotikatherapie Unterschiede?

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich will ganz klar sagen: Die momentan akzeptierten Endpunkte – Exazerbationen, auch Mortalität gehört dazu, von Patienten gespürte Veränderungen – sind im Kleinkindalter nicht geeignet. Deshalb ist es so wichtig, zu überlegen: Gibt es Surrogatparameter, die man heranziehen kann? Ich denke, der Schweißtest ist absolut validiert als Funktionstest der CFTR-Funktion. – Damit ich nicht zu viel rede, gebe ich Ihre übrigen Fragen weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben viel Zeit. Sie brauchen sich nicht zurückzunehmen. Wir haben über zwei Stunden für diese Anhörung angesetzt. Es ist sehr viel, und es ist wichtig. Das muss man klar sehen. – Herr Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Den Punkt, nach dem Sie gerade gefragt haben, wollte ich selber nennen. Beim Verlauf geht es darum: Wie früh kann man Symptome feststellen und auch messen? Worüber wir nicht oder nur indirekt geredet haben, ist neben der Entzündung und Inflammation, die bei CF eine ganz wichtige Rolle spielt, die bakterielle Infektion, die Besiedlung mit chronischen Erregern, wie im Erwachsenenalter Pseudomonas, im Kindesalter gibt es auch schon Staphylokokken, Haemophilus. Das sind für uns Parameter, die wichtig sind, wo wir gar nicht warten, bis die Exazerbationen auftreten. Vielmehr versuchen wir, vorher diese Keime zu eradizieren. Da sieht man bezogen auf die Patienten mit den Mutationen, die mit CFTR-Modulatoren zu behandeln sind, dass immer mehr Patienten ins Erwachsenenalter kommen, die noch gar nicht so stark mit diesen Keimen besiedelt sind. Ich denke, das ist etwas, was wir schon messen können, was vielleicht indirekt Symptome verursacht oder weniger verursacht. Das ist ein Punkt, wo wir mittlerweile sehen – weil Sie i.v. Therapien angesprochen haben –, dass wir nicht mehr, weil sie so lange chronisch behandelt sind, ohne Exazerbationen alle vier Monate i.v. Therapien machen, wie wir es früher von den Dänen gelernt haben; denn es verändert und beeinflusst ganz klar das Leben, wenn ohne Exazerbationen immer wieder i.v. Therapien mit Antibiotika durchgeführt wurden. Das ist mittlerweile ein No-go, man macht es gar nicht mehr, denn man richtet mit diesen i.v. Therapien viel mehr Schaden bei anderen Organen an, als wenn man es sein lässt.

Das sehen wir immer mehr. Es gibt natürlich viele Schwerkranke, die zu i.v. Therapien kommen. Aber es sind deutlich weniger, besonders im jungen Alter, die auf Station sind. Wenn Sie bei uns durch die Stationen laufen, sehen Sie nur erwachsene Patienten. Die anderen versuchen wir anders zu kontrollieren. Gerade mit den seltenen Mutationen hat man es mit dieser Therapie fast geschafft, zu verhindern, dass so schwere Infektionen auftreten. Das ist schon ein Erfolg. Der ist schon anhand der Mikrobiologie messbar. Bei Erwachsenen findet man fünf oder sechs unterschiedliche Bakterien und Pilze. Das sehen wir bei den Patienten immer weniger. Man kann ganz gut mit der ursächlich ansetzenden Therapie erklären, dass die Expektoration, also Sekretion, die Flimmerhärchen, viel besser funktionieren und der direkte Schaden nicht mehr vorhanden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Tümmler.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Ein Zusatz dazu. Wir in Hannover haben ein Verfahren entwickelt, mit dem wir mikrobielle Lebensgemeinschaften in den respiratorischen Sekreten messen. Da können wir Hunderte von Mikroben nachweisen. Wir machen das seit Diagnosestellung bei Patienten mit Neugeborenen-Screening aus ganz geringen Mengen und können feststellen, dass wir unter der Gabe der Modulatortherapie ein sogenanntes Mikrobiom erzeugen, das von Gesunden ununterscheidbar ist. Das ist, glaube ich, das, was Herr Dr. Schwarz gesagt hat: dass es aufgrund des Basisdefektes zu einer Retention von Keimen kommt, zu einer präferenziellen Besiedelung von Keimen, die Exazerbationen triggern. Wir sehen, dass sich im Sinne einer Prävention das Mikrobiom, das vom Basisdefekt ganz weit weg ist, so weit beeinflussen lässt, dass es sich normalisiert. Das geht in die Richtung eines Surrogatparameters, der relativ komplex ist, weil Sie eine Hoch-Tief-Sequenzierung von Hunderten Mikroben machen müssen. Aber Sie können dann eine Musteranalyse machen. Die zeigt Ihnen, dass das funktioniert. Damit haben Sie einen harten Parameter, etwas, das von uns gar nicht direkt beeinflusst wird: dass unter der den Basisdefekt angreifenden Therapie eine Normalisierung erreicht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Tümmler. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage richtet sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die klinischen Experten. In den Studien, die früh durchgeführt wurden, war die hypertone NaCl-Inhalation nicht möglich. Könnten Sie kurz erläutern, warum das so war?

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** In der Tat ist es in den ersten drei Zulassungsstudien, die ungefähr im Jahr 2008 begonnen haben, so, dass die hypertone Kochsalzlösung als Begleitmedikation verboten war. Das lag hauptsächlich daran, dass zu diesem Zeitpunkt diese Therapie weder auf der einen noch auf der anderen Seite des Atlantiks in Leitlinien als Standardtherapie definiert war und es vor allem von der FDA die Befürchtung gab, dass, wenn man zwei Unbekannte, Ivacaftor und hypertone Kochsalzlösung, in einer Studie zusammenwirft, die Effekte nicht gut wird herausdifferenzieren können, weil nicht jeder Patient mit hypertoner Kochsalzlösung als Teil der BSC behandelt werden muss. In dem Augenblick, wo diese Therapie in Leitlinien aufgenommen wurde – das war im Jahre 2013 –, wurde im Laufe einer laufenden Studie per Amendment erlaubt, diese Therapie zu machen. Seitdem ist das keine verbotene Therapie mehr in den Studien.

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

**Frau Bickel:** Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Können Sie bestätigen, dass es zu dem Zeitpunkt, als diese Studien durchgeführt wurden, noch kein Standard war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vor 2013, also bei der ersten Kiste, 2012. – Frau Stahl.

**Frau Dr. Stahl (FGM):** Die erste größere Studie zur Inhalation mit hypertonem Kochsalz bei CF-Patienten ist tatsächlich erst 2006 publiziert worden. Dann dauert es ein, zwei, drei, vier Jahre, bis das Ganze Eingang in Leitlinien findet. Das heißt, es ist tatsächlich 2008, wie von Herrn Patchev genannt, zum Start der ersten Studien, nicht so gewesen, dass das in Leitlinien Eingang gefunden hat. Es ist immer noch so, dass es nicht in allen Ländern dieser Erde Teil der Standardtherapie ist, aber in den meisten entwickelten schon.

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

**Frau Bickel:** Meine zweite Frage bezieht sich auf die Gating-Mutation, auf das Anwendungsgebiet B, das sind die Non-G551D-Mutationen. Da ist die Studie mit acht Wochen durchgeführt worden, wo man allerdings schon Effekte sieht. Die erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wieso nur acht Wochen? Das Gleiche findet sich noch einmal bei dieser einen Mutation; auch da gibt es eine Studie mit nur acht Wochen. Warum wurde die nur acht Wochen lang durchgeführt, obwohl es eine randomisierte kontrollierte Studie war?

Die Frage an die Kliniker: Können Sie bestätigen, dass sich die Effekte, die sich nach acht Wochen zeigen, weiter fortsetzen?

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Zu der angesprochenen Studie bei den Patienten mit den Non-G551D-Gating-Mutationen ist es so: Erstens ist es eine sehr seltene Patientenklientel, noch seltener als die G551D-Patienten. Dementsprechend ist es noch schwieriger, eine Studie voll zu rekrutieren. Zum Zweiten lag zu dem Zeitpunkt, als diese Studie geplant wurde, von den G551D-Patienten eine 48-wöchige Verlaufsstudie vor. Weil diese Mutationen phänotypisch extrem ähnlich sind, war es angebracht, die Studiendauer und dementsprechend die Dauer der Placebobehandlung bei diesen Patienten auf ein Minimum zu reduzieren, weil wir in den ersten Studien gesehen haben, dass schon nach zwei Wochen sehr deutliche und signifikante Veränderungen der Biomarker eintreten. Dies gilt ebenso für die Lungenfunktion. Auch bei der kurzen Behandlungsdauer in dem randomisierten Cross-over-Vergleich ist eine signifikante, deutliche Verbesserung der Lungenfunktion gezeigt worden.

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich kann von der klinischen Seite bestätigen, dass die Effekte, wenn man die Therapie beginnt, sehr schnell eintreten. Das ist in den klinischen Studien beobachtet worden, und zwar im Hinblick auf die Lungenfunktion, im Hinblick auf die klinische Stabilisierung und im Hinblick auf den Schweißtest als Verbesserung der CFTR-Funktion. Auch mit fast zehn Jahren Erfahrung mit Ivacaftor gibt es keine Hinweise, dass es so etwas wie eine Tachyphylaxie oder eine Gewöhnung gibt, wo man davon ausgehen würde, dass der Therapieeffekt nach einer längeren Therapiedauer abnimmt. Vielmehr sehen wir nach der klinischen Erfahrung durch die kontrollierten klinischen Studien, auch aus den Registerdaten, die jetzt kommen, dass die Effekte für die G551D-Mutationen anhaltend sind. Da haben wir biologisch und auch klinisch keinen Anhaltspunkt, zu denken, dass das bei den anderen responsiven Gating-Mutationen anders sein könnte.

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

**Herr Bönisch (Vertex):** Sie hatten nach der Studiendauer von acht Wochen gefragt. Sie hatten schon angemerkt, dass wir bei der Kombinationstherapie eine zweite Studie hatten, die Studie mit den Restfunktions-Mutationen. Da möchte ich ergänzen: Auch das sind sehr seltene Mutationen, die es nötig gemacht haben, damit man die Studie überhaupt durchführen kann, Cross-over-Patienten hineinzunehmen, um einfach mehr Daten mit diesen sehr seltenen Patienten zu sammeln. Auch da haben wir gesehen, dass die Effekte nach acht Wochen schon sehr ausgeprägt waren. Wir hatten eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und in der Lebensqualität. Ende letzten Jahres ist dann auf dem nordamerikanischen CF-Kongress die 96-wöchige Verlängerungsstudie publiziert worden. Da hat man gesehen, dass die Effekte über 96 Wochen komplett stabil sind. Die Lungenfunktion bleibt bei diesen Patienten über weitere 96 Wochen stabil, ebenso die Lebensqualität. Somit haben wir da eine, denke ich, für beide Studien sehr gute Evidenz, dass die Kurzzeiteffekte, die notwendig waren, weil wir seltene Mutationen innerhalb der seltenen Erkrankung Mukoviszidose untersuchen, nachhaltig waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, Nachfrage.

**Frau Bickel:** Sie sagen gerade, die wäre so selten. Aber es handelt sich doch um die F508del-Mutation, aber heterozygot. Die ist sehr selten? Aber die homozygote ist nicht so selten?

**Herr Bönisch (Vertex):** Ganz genau. Die F508del-Mutation als solche ist sehr häufig, aber die Restfunktions-Mutation in der Studie 108 ist sehr selten. Deswegen war da das Cross-over-Design angezeigt. In der anderen Studie hatten wir eine 24 Wochen placebokontrollierte Parallelgruppenstudie für die homozygoten, weil die viel häufiger sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Bickel? – Dann Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich komme zurück auf den Themenkomplex Symptomatik, obwohl ich auch etwas zu Kochsalz und der Studiendauer sagen möchte. Aber da melde ich mich noch einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kochsalz können wir sofort machen.

**Frau Biester:** Ich mache erst einmal das andere, damit ich meine ganzen Notizen noch zusammenbringe.

Ich möchte an der Frage andocken, die Frau Müller gestellt hat – das ist, finde ich, die entscheidende Frage –: Wann übersetzen sich die Beobachtungen, die Sie beim Schweißsekret und der Lungenfunktion an den Parametern, die Sie genannt haben, sehen, in die Symptomatik? Ich möchte nur kurz darstellen, dass wir nichts gegen diese Parameter an sich haben; die haben sicherlich ihren Stellenwert sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapiesteuerung. Dagegen haben wir uns auch gar nicht ausgesprochen. Der Punkt ist: Sind es relevante Parameter für die Messung des Nutzens, dessen, was Sie mit der Behandlung eigentlich erreichen möchten? Woran Sie sich dann wieder orientieren, sind Schweißchlorid und Lungenfunktionsparameter, die Sie anders messen, als wir es vorschlagen.

Die Diskussion, dachte ich zuerst, dreht sich im Kreis. Sie hat dann aber deutlich gemacht, dass alle Kinder Symptome haben. Auch mir kam es beim Lesen der Stellungnahmen so vor, als ob sie gar keine Symptome hätten. Das stimmt aber nicht, das haben Sie selber gerade gesagt. Symptome kann man messen, auch das ist gesagt worden. Dann wurde gesagt: Aber die husten ja alle. Wie soll man das denn messen? – Genau das ist der Punkt, an dem man einen Vergleich braucht. Das ist der entscheidende Faktor. Wenn alle husten, wird es keinen Unterschied geben. Aber den Unterschied zwischen dem – ich nenne ihn einmal so – CF-Husten und dem normalen Erkältungshusten müsste man sehen. So wie Sie beschreiben, dass die Unterschiede so eklatant und offensichtlich sind, würde ich nicht einmal eine randomisierte Studie fordern. Das würde man sehen, wenn man, was Sie als Hersteller nicht gemacht haben, nach Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sucht. Wenn das alles so wunderbar dokumentiert ist, wäre es einfach gewesen, sie vorzulegen, und dann hätte man schauen können, ob es einen ausreichend großen Effekt gibt. Da braucht man gar keine randomisierte Studie.

Eine andere Frage – weg vom Studiendesign – ist: Wie könnte man die Endpunkte messen? Das ist etwas ganz anderes. Wenn man eine Studie macht, würde man sie so aufziehen, dass man nicht einfach den Eltern glauben muss, sondern dass es gleichläuft und standardisiert wird. Der CFQ-R ist zwar erst ab sechs Jahren validiert, aber ist es nicht möglich, Energie hineinzustecken, den auch für kleinere Kinder anzupassen und zu validieren? Es ist der Elternfragebogen. Muss nicht Energie hineingesteckt werden, genau die Endpunkte zu erheben, zumal es mehr und mehr dieser Behandlungsmethoden gibt? Ivacaftor ist nicht der einzige Wirkstoff auf dem Markt. Auch laufen weitere Studien für weitere Altersgruppen. Ich verstehe überhaupt nicht, dass für den Nutzen auf den anderen Parametern – ich sage es salopp – herumgeritten wird, anstatt die Energie dort hineinzustecken, zu überlegen, was man eigentlich braucht. Die Diskussion, die hier gelaufen ist, zeigt mir, dass das dran wäre. – Eigentlich wären dies alles meine Fragen gewesen, es soll nicht nur ein Kommentar sein.

Noch eine Rückfrage. Wenn unklar ist, in welchem Alter sich die Symptome zeigen, weil es von Mutationen, von Umweltfaktoren, von ganz vielen Dingen, die Sie aufgezählt haben, abhängt, dann spricht es doch dafür, dass diese Populationen wirklich so heterogen sind, dass eine Übertragung von älteren auf jüngere Kinder gerade nicht möglich ist – weil man es nicht weiß. Denn man hat, wie Sie gesagt haben, schon innerhalb einer Mutation eine große Heterogenität. Das bestätigt mich in dem, was wir geschrieben haben. Ich würde gerne rückfragen: Das ist doch so heterogen, das habe ich richtig verstanden?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das ist ein ganzer Wust. Wer fängt an? – Herr Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich will einmal so anfangen: Hinsichtlich der Symptome, die beschrieben wurden – Husten, Exazerbationen usw. –, wissen wir aus klinischen Studien, auch aus einer großen nordamerikanischen Studie mit Kleinkindern mit inhalativem hypertenem Kochsalz, dass es nicht funktioniert. Es ist aber nicht so, dass sich die klinische und wissenschaftliche Community nicht damit beschäftigt, sondern wir beschäftigen uns intensiv mit neuen, empfindlichen, quantitativen Endpunkten

der Lungenfunktion, da geht es zum einen um das Gasauswaschverfahren, den Lung Clearance Index, und zum anderen um bildgebende Verfahren, Computertomographie, die leider mit Röntgenstrahlenexposition verbunden ist, und MRT-Bildgebung. Frau Dr. Stahl konnte zum Beispiel zeigen, dass man mit dem Gasauswaschverfahren bei Säuglingen – darüber sprechen wir heute gar nicht – Therapieeffekte von hypertonem Kochsalz auf die Lungenfunktion nachweisen kann. Damit beschäftigen wir uns absolut. Es ist nur so, dass das eine Entwicklung ist, die zum einen noch nicht abgeschlossen ist. Zum anderen müsste man solche Studien dahin gehend anders planen, dass man die Verläufe länger beobachten muss, weil die Lunge bei CF im Vergleich zu anderen Organen bei Geburt relativ gesund ist und weil wir mit der symptomorientierten Therapie in den ersten Lebensjahren die Lunge relativ gesund halten können. Das heißt aber nicht – Sie haben die Heterogenität angesprochen –, dass es Patienten mit Mukoviszidose mit diesen Mutationen gibt, die auch im Jugend- und Erwachsenenalter eine normale Lunge und eine normale Lebenserwartung haben, sondern bei all der Heterogenität der Umweltfaktoren, der krankheitsmodifizierenden Gene, des Einflusses auf die Therapieadhärenz wissen wir ganz genau, dass jeder Patient mit einer solchen Mutation spätestens im mittleren Erwachsenenalter eine schwergradige Lungenerkrankung hat, an der er nach wie vor verstirbt. Dies möchte ich nur als Kommentar zurückspielen, um das, was Sie gesagt haben, etwas einzuordnen und zu qualifizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mall. – Herr Professor Tümmler.

**Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH):** Ich darf das fortführen. Die Kollegen hier in Berlin und in Heidelberg haben diese Verfahren übrigens weltweit entwickelt. Es gibt die berühmte AREST-Studie, die auch Herr Mall adressiert hat. Es wurde seit dem Neugeborenen-Screening über Jahre darauf geschaut, was sich verändert. Das Wichtigste für Sie: Die Best Care wird angewendet, trotzdem lassen sich irreversible Lungenveränderungen sichtbar machen. Das ist ganz wichtig. Man hat über Jahre beobachtet. Wir können die Krankheit modulieren, aber der Basisdefekt, sinnbildlich gesprochen, ist noch stärker, dass man weiter einen CF-Phänotyp in der Bildgebung und bei der Lungenfunktion sieht, wenn die Patienten denn lungenfunktionsfähig sind. Hier haben Sie ein ganz klares Window of Opportunity, bei dem man sehen kann, dass die den Basisdefekt angreifende Therapie das kupieren kann. Diesen Unterschied haben wir. Wir brauchen quantitative Daten, Bildgebung, Lungenfunktion, das ist gerade adressiert worden, wo wir zeigen können, dass das signifikant ist. Bei Hustenprotokollen dagegen, glaube ich, sind die Unsicherheiten so stark, sofern wir nicht anfangen wollen, dass die Leute mit Alexa quasi den ganzen Tag beobachtet werden und die Filme ausgewertet werden. Damit werden wir nie quantitative Daten haben. Aber hier gibt es quantitative Daten. Die Evidenz anhand einer kleinen Kohorte hatte ich gerade genannt. Wir können sensitiv sehen, dass wir beispielsweise unter der Therapie mit diesen Medikamenten im Alter von null bis vier Jahren eine Normalisierung in den Risikopopulationen beispielsweise der mikrobakteriellen Besiedlung, Staphylokokken, Pseudomonas, erreichen – nicht postulieren, erreichen!

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

**Frau Biester:** Ich glaube, dass wir aneinander vorbeireden. Wir reden von unterschiedlichen Dingen. Ich unterstelle einmal – vielleicht liege ich falsch –: Sie sprechen aus Ihrer Sicht verständlicherweise darüber, worauf Sie schauen müssen, wenn Sie den Patienten behandeln und welche Therapieentscheidungen dem folgen, was Sie da sehen. Das stelle ich überhaupt nicht infrage. Mir geht es hier darum, wie wir das in der Nutzenbewertung sichtbar machen können. Ich verstehe, was Sie gerade beschrieben haben, dass sich die Lunge verändert und es erst später problematisch wird und diese Patienten früh versterben. Das sehe ich alles. Ich sehe aber auch – das ist die Stellungnahme des Herstellers, der die einarmigen Studien vorgelegt hat und im Dossier benennt –, dass bei den unter

Zweijährigen 42 Prozent aller Kinder mindestens eine Exazerbation hatten. Auch das ist schon auf dem Weg zu einer Lungenverschlechterung. Das kann man doch in irgendeiner Art Therapievergleich messen.

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Vielleicht als kurzer Kommentar, auch Frau Hammermann hat es vorhin schon gesagt. Bevor wir an eine Störung des Immunsystems denken, dürfen Kinder in diesem Alter bis zu 14 Virusinfekte im Jahr haben, bei denen sie genauso husten. Es gibt eine große nordamerikanische Studie zu hypertonem Kochsalz, dass man die CF-Symptome im Kleinkindalter nicht von Symptomen von Virusinfekten unterscheiden konnte, weil sie eben gleich husten. Deshalb ist dies als Endpunkt für klinische Studien nicht geeignet – leider.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Biester direkt dazu.

**Frau Biester:** Wir sind im Zeitalter des Neugeborenen-Screenings, was Sie selber betonen. In diesem Moment wissen Sie, weil Sie es diagnostisch festgestellt haben, ob es ein Kind mit CF ist oder ob es ein Kind ohne CF ist. Dann kann man das untersuchen. Dann haben Sie einen Vergleich und sehen, wie sich der Husten unterscheidet. Wenn er sich in diesem Kleinkindalter nicht unterscheidet, weil die alle „nur“ die Erkältung haben, dann sieht man das. Dann gibt es aber ein Ergebnis, das bestätigen würde, was wir Ihnen bis jetzt nur glauben müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu ergänzend Herr Eyding. – Die Konsequenz wäre, Ivacaftor für alle. Wenn man es nicht unterscheiden kann, kann man es prophylaktisch geben. Entschuldigung, das war jetzt eine Überspitzung.

**Herr Eyding:** Ganz kurz ergänzend zu dem, was Frau Biester gesagt hat. Es ging um die Studie bei den Kleinkindern von 12 bis 24 Monaten. Das Gleiche sehen wir in der randomisierten Studie mit den Zwei- bis Fünfjährigen. Wir haben mehr Exazerbationen unter Ivacaftor in der Studie 123 als unter Placebo. Wir haben 8 von 13 gleich 61,5 Prozent der Patienten mit einer Exazerbation in acht Wochen unter Ivacaftor und haben in den gleichen acht Wochen bei den gleichen Patienten, weil es eine Cross-over-Studie ist, 6 von 13 gleich 46,2 Prozent Exazerbationen unter Placebo. Das ist genau das, was Frau Biester sagt. Man kann es messen, und es ist nicht dargelegt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir drehen uns jetzt im Kreis. – Herr Dr. Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Es ist jetzt nicht direkt eine Antwort auf Ihre Aussage. Will vorher noch jemand direkt antworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Dr. Hammermann.

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich finde es schwierig, dass wir uns hier nur um die Symptome Husten und Exazerbationen drehen, was in dieser Altersgruppe wirklich sehr schwierig ist. Wir haben schon gesagt, es gibt andere Punkte, die wir messen können und die auch gemessen werden, zum Beispiel die Pankreasinsuffizienz, die in dieser Altersgruppe teilweise tatsächlich rückgängig gemacht werden kann. Auch ist es die bessere Längen- und Gewichtsentwicklung gerade im Kleinkindalter, die prospektiv, präventiv im späteren Lebensalter dann wieder den Patienten zugutekommt. 8-Wochen- und 24-Wochen-Studien sind in dieser Altersgruppe einfach zu kurz, weil wir noch den symptomarmen Patienten haben und versuchen, das so zu halten, um die Patienten, wie Herr Schwarz so schön sagt, nicht

nur mit möglichst wenig Symptomen, sondern mit möglichst gering veränderter Lunge, Bauchspeicheldrüse und Leber ins Erwachsenenalter zu bekommen. Dazu reicht es aber nicht, dass wir über ein halbes Jahr Symptome messen. Wir brauchen die Langzeitergebnisse, was passiert, wenn wir in dieser Altersgruppe anfangen, bei der wir all die Organschäden, die irreversibel sind, einfach noch nicht haben. Das ist zum jetzigen Zeitpunkt natürlich schwierig messbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hammermann. – Herr Dr. Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Vielleicht ergänzend dazu. In der Langzeitbeobachtungsstudie, die von der Behörde nach der Zulassung mandatiert wurde, haben wir nicht viele, aber etliche Kinder unter sechs Jahren. In Subgruppenanalysen konnten bei diesen Kindern gegenüber einer unbehandelten Vergleichskohorte – mit einer anderen Mutation, aber phänotypisch ähnlich – sowohl hinsichtlich der Hospitalisierung als auch den Exazerbationen sehr deutliche Vorteile gezeigt werden. Deswegen würden wir die Daten aus der abgebrochenen Studie 123 nicht so sehr heranziehen wie die Daten aus den abgeschlossenen klinischen Studien, aus den Verlängerungsstudien, auch bei den Zwei- bis Fünfjährigen, und die Registerdaten, die dann wenigstens auf sehr großen Fallzahlen basieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber gibt es eine Erklärung dafür? Sie sagen, Sie würden die Daten nicht so sehr heranziehen; verstehe ich. Aber gibt es eine Rationale dafür, dass wir unter Placebo 20 Prozentpunkte weniger Exazerbationen als unter Ivacaftor haben? Das ist etwas, was ins Auge springt. Das widerspricht all dem, was – das ist nicht böse gemeint – an „gefühlter“ Evidenz vorliegt, was an klinischen Erfahrungswerten eindrucksvoll dargelegt wurde. Ich habe zwar auf der einen Seite nur 8 von 13 und auf der anderen Seite 6 von 13. Da kann man sagen, das ist das Gesetz der kleinen Zahl. Aber wir operieren hier mit kleinen Zahlen. Das kann natürlich ein Zufall sein, ein blöder Zufall; manchmal gibt es blöde Zufälle. Oder kann man es irgendwie erklären? Dies widerspricht all dem, was Sie sagen. – Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Wenn in dieser Studie Exazerbationen dargestellt worden sind, dann basieren die nicht auf Protokolldefinitionen einer Exazerbation, sondern es sind Daten, die man aus dem Safety Reporting herangezogen hat. Das Problem dabei ist, dass es keinen Konsens gibt, wie man bei den jungen Patienten – bei den Sechs- bis Elfjährigen, im Schulkindalter, ist es schon schwierig, bei den noch jüngeren Patienten ist es noch schwieriger – eine pulmonale Exazerbation definiert. Deswegen haben wir in den klinischen Studien immer zwei verschiedene Operationalisierungen, die sich überlappen, sich aber in den Schwierigkeitsgraden der geforderten Symptome unterscheiden. Wir wollen damit der Heterogenität und der unterschiedlichen medizinischen Praxis in den verschiedenen Ländern, in denen die Studien stattfinden, Rechnung tragen. Es gibt keinen Konsens. Deshalb sind diese Daten vor allem aus der abgebrochenen Studie eher mit Vorsicht zu genießen.

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

**Herr Eyding:** Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem Abbruch. Ich habe es so verstanden, dass diese Studie nicht in der Doppelblindphase abgebrochen worden ist, die Doppelblindphase zu Ende geführt worden ist, sondern in der Phase II, dem Langzeit-Follow-up. Meiner Kenntnis nach ist diese Studie, was den Cross-over-Teil angeht, so zu Ende geführt worden, wie sie geplant war.

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Ich glaube, da reden wir jetzt wirklich aneinander vorbei. Die Studie, die Sie ansprechen, bezieht sich auf die anderen Gating-Mutationen. Bei der achtwöchigen Cross-over-

Studie sind Patienten mit sechs Jahren mit allen anderen Mutationen. Die ist dann im späten Verlauf der Open-label Extension abgebrochen worden. Die Studie 123, die Kinderstudie, mit sehr wenigen Patienten bezieht sich auf einen sehr frühen Zeitpunkt. Deswegen war ich überrascht, dass Sie Daten nennen, die mir überhaupt nicht bekannt sind. Wir haben aneinander vorbeigeredet.

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

**Herr Eyding:** Die Daten, die ich berichte, sind aus Ihrem Dossier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Patchev kennt es gut.

**Herr Eyding:** Anscheinend. – Habe ich es richtig verstanden, die Studie 123 ist während der Doppelblindphase der Cross-over-Studie abgebrochen worden? Wir haben immerhin 13 Patienten, die beide Perioden vollständig durchlaufen haben. Auch ich habe es so verstanden, dass die während der Extension abgebrochen wurde.

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Noch einmal: Die Studie 770-123 war eine Studie bei drei- bis fünfjährigen Kindern, sie war eine RCT, meines Erachtens nicht als Cross-over, sondern als 24-wöchige Studie angesetzt. Die ist zu einem sehr frühen Zeitpunkt, als sehr wenige Patienten eingeschlossen waren, abgebrochen worden aufgrund der Feasibility.

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

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich möchte davor warnen, Daten mit Fallzahlen plus/minus 13 Patienten überzubewerten, und als Erklärung, warum dort möglicherweise mehr Exazerbationen beobachtet wurden, etwas anfügen. Ich sage noch einmal, das sind in diesem Alter meistens Virusinfektionen, die bei den Kindern häufig auftreten. Was wir in klinischen Studien oft beobachten, ist, dass es davon abhängt, wann man in einem Studienzentrum mit der Studie und in welchem Land auf der Erde beginnt. Wenn es in den Wintermonaten ist, was in Australien und in USA je nach Region unterschiedlich sein kann, dann kann das einen erheblichen Einfluss auf die dann als Adworse Event gemeldete Hustenepisode/Exazerbation haben.

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ganz kurz eine methodische Anmerkung. Man sollte Effekte von 6 gegen 13 und 8 gegen 13 nicht überbewerten. Das ist fern von einer statistischen Signifikanz. Da ein Kind mit einer Exazerbation ein ganzzahliges Ereignis ist, ist der minimale Unterschied zwischen den zwei Gruppen, der auftreten kann, ein Patient. Wir haben hier zwei Patienten. Wenn es in die andere Richtung gegangen wäre, wäre auch das kein Vorteil. Man sollte sich von solchen punktuellen Ergebnissen, die nicht statistisch signifikant sind, nicht in eine Richtung führen lassen, die nicht adäquat ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir lassen uns nicht so leicht in irgendeine Richtung führen. Es ist nur augenscheinlich. Die Wirkungen werden so beschrieben. Wir haben gehört, die Studie ist sehr früh, noch bevor sie zu Ende rekrutiert war, wenn ich das jetzt richtig in Erinnerung habe, abgebrochen worden. Ich habe, schon bevor Sie das gesagt haben, vom Gesetz der kleinen Zahl gesprochen. Das ist ganz klar. Es läuft aber dem zuwider, was im Vorfeld gesagt worden ist. – Herr Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Ich will auf das IQWiG in Bezug auf den Punkt eingehen, dass wir nicht genügend Scores haben, weil wir andere Dinge messen. Es ist – Herr Mall hat es gesagt – in den letzten Jahren viel passiert. Ich stehe hier mehr für die Jugendlichen und Erwachsenen. Aktuell werden da sehr viele Scores entwickelt. Es gibt den SNOT, der sich speziell auf die Nasennebenhöhlen bezieht. Es dauert natürlich, bis diese symptomwiderspiegelnden Verfahren etabliert sind. In Berlin machen wir aktuell Arthropathien, das heißt, sich Gelenkbeschwerden bei Jugendlichen und Erwachsenen anzusehen. Das hat man früher gar nicht gesehen, weil die Patienten nicht so alt geworden sind. Vor 20 Jahren gab es bei den Patienten deutlich mehr Kinder als Erwachsene. Jetzt sind wir seit 2011 zumindest in Deutschland in dem glücklichen Zustand, dass wir mehr Erwachsene als Kinder haben. Herr Tümmeler, der etwas älter ist als ich, kennt diese Symptome, die Arthropathien, von früher gar nicht. Die Erwachsenenmediziner sehen das jetzt bei jedem dritten erwachsenen Patienten. Das heißt, wir entwickeln uns und adaptieren uns an die Veränderung der Erkrankung. Das dauert. Das ist etwas, was wir neben unserer klinischen Tätigkeit machen. Wir fokussieren diese Dinge, um Aussagen zu haben; denn es ist eine lebenslange Therapie, die die Patienten machen. Deswegen ist uns ganz wichtig, genau das zu überprüfen und gute Ergebnisse zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu wollte Frau Biester eine Anmerkung machen.

**Frau Biester:** Ich habe jetzt verschiedene Rückmeldungen gehört. Ich wollte nicht sagen, dass da nichts passiert; das ist mir ganz wichtig. Es ist eine seltene Erkrankung. Es gibt RCTs. Das ist mehr, als es in anderen Anwendungsgebieten gibt. Es gibt aber auch Probleme. Gerade bei den Kleinkindern sind die Symptome nicht so neu. Ich wollte auch nicht unterstellen, dass es keine Ambitionen gibt. Dennoch ist die Diskussion hier eine andere. Das finde ich schon auffällig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Anmerkung von Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Es gibt Entwicklungen von neuen quantitativen Endpunkten, um dieses Dilemma zu lösen, und wir führen in Deutschland in Kooperation auch mit Vertex für eine andere Kombination, über die wir heute nicht sprechen, aber über die wir vor einigen Monaten gesprochen haben, deshalb eine RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter von zwei bis fünf Jahren durch. Das pharmazeutische Unternehmen unterstützt diese Entwicklung. Es ist in dieser Altersgruppe für chronische Lungenerkrankungen und seltene Erkrankungen Neuland. Es ist eine Entwicklung, die wir als Wissenschaftler und Kliniker im Moment aktiv vorantreiben. Frau Dr. Stahl, wie gesagt, hat die weltweit erste RCT bei Säuglingen mit Mukoviszidose gemacht, bei der diese neuen Verfahren eingesetzt wurden. Die Entwicklung wird dahin gehen, und die Daten aus diesen Studien werden Sie in Zukunft sehen. Es ist legitim – das macht die EMA genauso –, zu sagen, es muss sich auch für seltene Erkrankungen insgesamt in die Richtung von RCTs und quantitativen Endpunkten entwickeln, es müssen aber neue Endpunkte sein, weil die klassischen, die Sie sich sonst anschauen, in diesem frühen Alter für präventiven Einsatz nicht funktionieren.

Ich plädiere dafür, in dem Dilemma, in dem wir im Moment noch stecken, anzuerkennen: Es ist eine genetische Erkrankung, mit einer ganz spezifischen Pathophysiologie, ein Defekt an einem Chloridkanal. Die Verbesserung der Funktion dieses Kanals können wir messen. Auch wenn dies im Moment kein anerkannter Endpunkt ist, bitte ich darum, dies wahrzunehmen und in die Betrachtung einzubeziehen, vor allem deshalb, weil wir den natürlichen Verlauf der Erkrankung mit dem besten Standard of Care, wie Herr Schwarz schon mehrfach dargestellt hat, ganz genau kennen und er nach wie vor zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und Verkürzung der Lebenserwartung führt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mall. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Eine Rückfrage an Sie, Herr Professor Hecken. Ich wollte jetzt auf eine ganz bestimmte Kombination eingehen. Ist das okay?

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

**Frau Bickel:** Es geht um den indirekten Vergleich und um die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor mono. Da ist ein indirekter Vergleich durchgeführt worden. Das IQWiG leitet hier einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ab auf Grundlage eines Endpunkts, und zwar Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, wo es zu einem statistisch signifikanten Nachteil kommt. Ich stelle an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage, wie Sie sich die Anzahl der Ereignisse in der Tezacaftor/Ivacaftor-Gruppe im Placebo-Arm erklären. Der erscheint mir im Vergleich zu dem, was im Lumacaftor/Ivacaftor-Placebo-Arm gemessen wurde, sehr niedrig, also eher in Richtung des Verum-Arms. Wie erklären Sie sich das? Das wird maßgeblich dadurch getriggert.

Eine weitere Frage richtet sich an die Kliniker. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig gelesen habe, so sehen Sie eher einen Vorteil der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Da werden maßgeblich zwei Gründe angeführt. Der eine Grund sind weniger respiratorische Nebenwirkungen, und der andere sind die Wechselwirkungen. Vielleicht können Sie einfach bestätigen, dass es so ist, dass Sie eigentlich eher der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor den Vorzug gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor geben würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Herr Bönisch zu dem Phänomen pulmonaler Exazerbationen und Hospitalisierung.

**Herr Bönisch (Vertex):** Wichtig bei den Hospitalisierungen und den Exazerbationen ist, dass wir diesen Endpunkt im Kontext aller Exazerbationsendpunkte anschauen. Wir haben insgesamt drei Operationalisierungen vorgelegt: alle Exazerbationen, die Exazerbationen, die zu i.v. Antibiosen führten, und die, die zu Hospitalisierungen führten. Da ist ganz wichtig, festzuhalten, dass wir nur bei den Hospitalisierungen den Unterschied gesehen haben und beispielsweise nicht bei den anderen schweren Exazerbationen, den i.v. Antibiosen. Da haben wir keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen gefunden. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der einen Studie mehr ambulante i.v. Antibiosen durchgeführt worden sind als Hospitalisierungen.

Bei den Hospitalisierungen sehen wir, dass es relativ seltene Ereignisse sind; es sind die seltensten Exazerbationsereignisse. Gegebenenfalls sind sie anfälliger für einen zufälligen Effekt in dem indirekten Vergleich. Wir sehen im indirekten Vergleich Vorteile für die Kombinationstherapie in der Lungenfunktion und in der Lebensqualität und – was Sie schon angesprochen haben – zusätzlich die Vorteile im Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie im Arzneimittelinteraktionsprofil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann die Kliniker. Herr Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Wir sprechen über die homozygoten und Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor. Das, was Sie gesagt haben, kann man klinisch zu 100 Prozent bestätigen. Man muss dazusagen, dass wir außerhalb der Studien erst knapp über ein Jahr Erfahrung mit Tezacaftor/Ivacaftor haben. Aber es ist ganz klar, dass die weiblichen Patienten bevorzugen, ihre hormonelle Kontrazeption weiterzunehmen oder auch beginnen zu können. Als Kliniker sehen wir gerade bei den jugendlichen Erwachsenen das Auftreten von Pilzen. ABPA tritt in 20 Prozent der Fälle auf. Da gibt es Azole, die diese Interaktionen machen. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor. Es wurde initial letztendlich wegen der Nebenwirkungen entwickelt. Da hatten wir die meisten Bauchschmerzen, und die Patienten hatten Angst vor Nebenwirkungen. Eine Obstruktion der

Atemwege bei einer schon schweren Erkrankung zu bekommen, davor haben alle Respekt gehabt. Das sehen wir nach einem Jahr Erfahrung außerhalb der Studien bei Tezacaftor/Ivacaftor gar nicht, irgendwelche Obstruktionen treten nicht auf. Das ist als Betreuer ein großer Gewinn, vor allem für die Patienten.

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

**Herr Dr. Sultharsan (UK Essen):** Wir haben am Universitätsklinikum knapp 300 erwachsene CF-Patienten. Wir haben die Patienten vorher auf der Vorgängertherapie, also Lumacaftor/Ivacaftor, gehabt. Das waren knapp 40 bis 50 Patienten. Da haben wir von Anfang an Probleme mit dem respiratorischen Nebenwirkungen gehabt, das heißt Engegefühl, vermehrt Sekret auch mit Exazerbationen gesehen. Aber es hat dazu geführt, dass die Patienten stabil waren. Als die neue Therapie Tezacaftor/Ivacaftor vorhanden war, haben wir eine bessere Verträglichkeit vor allem in Bezug auf die respiratorischen Nebenwirkungen gesehen. Sprich: Wir haben 70 bis 80 Patienten auf Symkevi eingestellt. Fast alle Patienten, die vorher auf Orkambi waren, sind auf Symkevi übergegangen. Was war das Fazit der Patienten? Bei der Medikation Lumacaftor/Ivacaftor haben die Patienten meistens ein Engegefühl gespürt. Das war unter der neuen Medikation Symkevi/Kalydeco nicht zu verspüren. Sie haben insgesamt eine verbesserte Lebensqualität angegeben. Wir haben über ein Jahr weiterverfolgt, wie viele Patienten abgebrochen haben. Bei Orkambi waren es relativ viele, 20 bis 30 Prozent, aufgrund der Nebenwirkungen, vor allem auf die Respiration bezogen. Bei Symkevi hat keiner der Patienten wegen Problemen mit der Lunge abgebrochen. Insgesamt – da kann ich Herrn Schwarz nur bestätigen – hat es auf jeden Fall zu einer deutlichen Verbesserung der Patienten geführt. Das gilt auch in Bezug auf andere Begleittherapien, bei der Einleitung von Pilztherapien, aber auch bei den Frauen. Als Kliniker sehen wir hier auf jeden Fall einen Nutzen gegenüber der Vorgänger- und Vergleichstherapie. Die Patienten sind sehr zufrieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bönisch.

**Herr Bönisch (Vertex):** Abschließend zu den respiratorischen unerwünschten Ereignissen, der Brustenge, der Atemnot. Wir haben dafür im Dossier eine weitere Evidenz vorgelegt, die Phase-IIIb-Studie 661-114, in der Patienten, die aufgrund der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse Atemnot und Brustenge die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor abbrechen mussten, auf die Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Placebo randomisiert wurden. Da ist keine erhöhte Inzidenz dieser unerwünschten Ereignisse, der Brustenge, aufgetreten. Kein Patient hat wegen unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen. Wohlgedenkt, alle Patienten hatten diese unerwünschten Ereignisse im Vorfeld mit der Vorgängertherapie. Wir haben damit eine weitere Evidenz vorgelegt, dass die Verträglichkeit wirklich deutlich verbessert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Zu dieser Studie möchte ich ergänzen, dass dort vor allem Patienten mit schlechter Lungenfunktion eingeschlossen werden durften, also auch mit einer FEV<sub>1</sub> von 25 Prozent, was bei Studien normalerweise nicht vorgesehen ist. Der Cut-off liegt eher bei 40 Prozent.

Ich wollte noch auf etwas hinweisen, weil es sich so anhört, als würde kein Patient Lumacaftor/ Ivacaftor vertragen und es keine gute Wirkung gibt. Von der Wirkung her wissen wir gar nicht, was besser ist. Es gibt bei uns nicht wenige Patienten, die nach wie vor Lumacaftor/Ivacaftor nehmen, es vertragen, und es wirkt sehr gut. Die bleiben auf dieser Therapie und werden nicht umgeschwitcht.

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

**Herr Dr. Sultharsan (UK Essen):** Von den Patienten, die bei uns Lumacaftor/Ivacaftor nicht vertragen haben, haben zwölf Patienten an der Studie teilgenommen, die aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr Orkambi nehmen konnten. Auch hier durften Patienten mit unter 40 Prozent FEV<sub>1</sub>-Lungenfunktion teilnehmen. Wir hatten viele Patienten, die bei 25 bis 30 Prozent lagen. Da hat man gesehen, dass die Patienten, die vorher auf Orkambi nicht angesprochen haben, plötzlich eine Verbesserung von 20 bis 25 Prozent aufgewiesen haben. Es sind zwar wenige, aber man sieht, dass es sich bei einigen sehr gelohnt hat. Patienten, die auf dem Weg zur Transplantation waren, stehen mittlerweile gar nicht mehr auf der Liste und liegen jetzt bei über 40 Prozent. Sie denken gar nicht mehr an Transplantation und können ihr Leben komplett neu gestalten.

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

**Herr Bönisch (Vertex):** Ich möchte das, was Herr Schwarz ausgeführt hat, ergänzen. Wir haben zwei sehr gute Therapien für die F508del-homozygoten Patienten. Wir wollen nicht sagen, dass Lumacaftor/Ivacaftor keine gute Therapie ist. Lumacaftor/Ivacaftor hat bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen – so wie auch Tezacaftor/Ivacaftor – gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie gezeigt. Wir haben damit zwei sehr gute Therapieoptionen. Wir haben mit Ivacaftor in der Kombination mit Tezacaftor die genannten Vorteile bei der Lungenfunktion und der Lebensqualität auf der einen Seite und die verbesserte Sicherheit und Verträglichkeit und Arzneimittelinteraktion auf der anderen Seite. Wir vergleichen mit Lumacaftor/Ivacaftor mit einer sehr guten Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte auf den Punkt Hospitalisierungen wegen Exazerbationen zurückkommen. Es geht um den indirekten Vergleich Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor. Es ist ein Versuch, über Hospitalisierungen die pulmonalen Exazerbationen in ihrer Schwere zu erfassen. Wir haben einen indirekten Vergleich. Das heißt, wir haben ohnehin gewisse Unsicherheiten, das ist klar. Wenn man sich die Baseline-Charakteristika ansieht, stellt man fest, es ist eigentlich sehr gut balanciert, deshalb wurde er auch durchgeführt – bis auf einen Punkt. Dazu habe ich eine Frage. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf den Nachteil, der sich bei der Hospitalisierung wegen Exazerbationen zeigt. Die Tezacaftor/Ivacaftor-Studie hat knapp ein Viertel der Patienten in Nordamerika und knapp drei Viertel in Europa. Hingegen haben beide Lumacaftor/Ivacaftor-Studien, die Studien 103 und 104, zwischen 50 und 60 Prozent Patienten in Nordamerika. Nun wissen wir, dass das Kriterium Hospitalisierung durchaus von, ich sage nicht: geografischen, aber Gesundheitssystemeigenheiten abhängig ist. Die Frage ist, ab wann hospitalisiert wird. Würden Sie vor diesem Hintergrund sagen, dass diese beiden Studien für den Endpunkt Hospitalisierung ausreichend sicher vergleichbar sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wen fragen Sie das, Frau Müller? Irgendeinen?

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte zunächst den pharmazeutischen Unternehmer fragen, weil er derjenige ist, der sich, denke ich, am intensivsten mit den Studien befasst hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also fangen wir mit dem pU an. Herr Bönisch, Sie sind für die Kombis zuständig.

**Herr Bönisch (Vertex):** Es ist eine interessante Hypothese. Ich kann nicht genau sagen, ob das der Fall ist oder nicht. Wir wissen es nicht. Es kann sein, dass es geografische Unterschiede bei den Hospitalisierungsraten gibt. Ich kann allerdings keine verlässliche Auskunft dazu geben, wie sich das in Europa und in den USA unterscheidet.

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Es ist sehr interessant, dass Sie das auch gefunden haben. Wir waren uns der Imbalance bezüglich der rekrutierenden Länder bewusst. Andererseits haben wir hin und her nach Begründungen gesucht, woher das kommen kann. Wir reden bei allen drei Studien über kontrollierte Studien. Das heißt, wir haben aus allen Gruppen in Amerika mehr bei Lumacaftor/Ivacaftor und in beiden Gruppen mehr in Europa. Insofern sind wir doch zu dem Ergebnis gekommen, dass alleine das das Phänomen nicht erklären kann. Eher sind es wirklich die Unterschiede – was Herr Bönisch eingangs schon gesagt hatte –, wann man mit einer i.v. Antibiose hinkommt und wann es in Hospitalisierung geht, sodass es diesen Effekt auf die seltensten Hospitalisierungen wirft und er bei den i.v. Antibiosen nicht da ist und auch bei den Gesamtexazerbationen nicht da ist. Dies hat uns bestärkt, zu sagen, es ist eigentlich kein Effekt, auch wenn er numerisch hier erscheint. Aber es gibt keine medizinisch plausible Erklärung dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, um es ganz konkret zu machen, Sie haben sich angesehen, wie viele Hospitalisierungen es bei den in den USA rekrutierten Patientenkollektiven gegeben hat, wie viele in Deutschland oder in Europa, und da hat man etwa die gleichen Raten gehabt?

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Nein, das haben wir nicht getan. Wir haben uns einfach die Rekrutierungsverhältnisse angesehen und haben dann gesehen, dass wir als Begründung bei den Lumacaftor/Ivacaftor-Studien nicht akzeptiert haben, dass es den USA-Effekt gibt. Deswegen gibt es auch auf der Kehrseite keinen Effekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es könnte systemgetriggert sein, dass man irgendwo mehr ambulant macht, aus welchen Gründen auch immer. Diese Effekte sehen Sie aus Ihren Daten dann nicht.

(Frau Dr. Müller: Aber sie haben es nicht untersucht! Aber sie vermuten!)

– Herr Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Als Kommentar aus der klinischen Perspektive: Wenn – es wurde schon gesagt – die Medikamente verträglich sind – Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor –, sind beide in den Effekten aus unserer Sicht durchaus äquivalent. Das Entscheidende ist zum einen die Verträglichkeit und zum anderen die Arzneimittelinteraktion. Dazu gibt es eine Beobachtungsstudie aus Frankreich, die vor Kurzem publiziert wurde, die, wenn ich es richtig im Kopf habe, gezeigt hat, dass 30 bis 40 Prozent der Patienten, die mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, aus einem dieser Gründe – Unverträglichkeit, sprich: bronchiale Obstruktion oder Probleme mit Arzneimittelinteraktion – diese Therapie abgebrochen haben. Das sehen wir nach unserer klinischen Erfahrung bei Tezacaftor/Ivacaftor nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Einen kurzen Kommentar allgemein zu den Realitäten zwischen den Ländern und Kontinenten. Die europäische CF-Gesellschaft und die amerikanische CF-Gesellschaft gestalten ihre Leitlinien eigentlich immer kongruent, was Sicherheit gibt, aber nie eine 100-prozentige.

Umgekehrt kann man sagen, selbst in Deutschland hat jedes Zentrum seine Eigenheiten, obwohl es Leitlinien gibt. Von daher wird es immer schwierig sein, da einen starken Effekt aufgrund von bestimmten Verhaltensweisen, die vielleicht kostengetriggert sind, festzustellen. Ich würde eher davor warnen, so große Kontinente zu vergleichen. Wir wissen, Amerika ist nicht gleich Europa, aus verschiedenen Gründen. Es hat Beispielcharakter, zu versuchen, Patienten bei Mukoviszidose – das hat selbst Barack Obama noch erwähnt – als einer seltenen Erkrankung weltweit gleichermaßen zu behandeln und gleiche Strategien zu haben. Das ist ziemlich einmalig. Von daher ist, glaube ich, der Unterschied eher gering anzusehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich würde dieses Thema verlassen und habe eine ganz andere Frage. Es ist etwas Übergreifendes, aber Methodisches, eher ein Hinweis. Es geht um die Standardisierung der Mittelwertdifferenzen aus den Cross-over-Studien. Wir können aus meiner Sicht mit den Daten, die wir vorgelegt bekommen haben, zur Einschätzung der Relevanz des Effekts oder zur Größe des Effekts nichts anfangen, weil die Standardisierung mit der Standardabweichung der Differenz der Werte gemacht worden ist, was bei Cross-over-Studien die patienteninterne Standardabweichung ist, die uns nicht erlaubt, diese Werte mit Standardabweichungen zu vergleichen, wo die Beobachtungseinheiten unterschiedlich waren. Das führt natürlich dazu, dass diese Standardabweichungen sehr klein sind und die Effekte entsprechend sehr groß sind. Das ist für das Testproblem irrelevant, aber für das Schätzproblem ist das nicht irrelevant. Das heißt, wir haben in allen Cross-over-Studien einen zu großen Schätzer und würden empfehlen, das irgendwie anders zu machen. Da gibt es auch Methoden. Das Cochrane-Handbuch beschreibt sehr gut, wie man auch aus Cross-over-Studien Standardisierungen von Mittelwertdifferenzen durchführt, die mit Parallelgruppenstudien vergleichbar sind, weil eben dieses Problem besteht. Dies wollte ich als Hinweis mitgeben. Wir können die Relevanz der Effekte, auch die Konfidenzintervalle und den Schätzer nicht verwenden, weil die einfach überschätzt sind.

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Sie beziehen sich auf alle – es sind eigentlich zwei – Cross-over-Studien, da ist es Ihnen gleichermaßen aufgefallen, sehe ich das richtig? – Ich kann dazu nur sagen, dass wir lange versucht haben, die vernünftigsten Formeln für die Berechnung von Hedges'g in diesem Falle zu finden, und uns da ebenfalls auf Publikationen von Borenstein und anderen beziehen und diese Formeln herangezogen haben. Es gibt leider Gottes in der Literatur – das muss ich einfach einmal sagen – sehr viele fehlerhafte Publikationen und Dinge, die unklar sind, gerade für spezielle Modelle wie in diesem Falle Modelle mit Messwiederholungen. Wir lassen uns da retrospektiv gerne eines Besseren belehren. Wir haben nach bestem Wissen und Gewissen das gemacht, was wir kannten und was publiziert ist. Wir können das – weil das hier wahrscheinlich die Wenigsten interessiert – gerne offline noch austauschen. Wir sind daran sehr interessiert. Wenn es bessere Methoden gibt, lernen wir da gerne. Im Moment kann ich nichts anderes dazu sagen, weil ich nicht genau weiß, wie es im Detail bei Ihrer Methode bei Ihnen abgelaufen ist.

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

**Herr Eyding:** Aber Sie können vielleicht sagen, wie Sie es gemacht haben. Auch ich konnte es nicht direkt nachvollziehen, dazu fehlen Werte. Was man machen kann: Man kann mit dem aus meiner Sicht richtigen Verfahren die Schätzer ausrechnen. Das geht mit den Daten, die wir haben. Die sind erheblich

kleiner als die, die Sie angegeben haben. Daraus kann ich nur schlussfolgern, dass Sie mit der Standardabweichung der Differenz des Effektes gerechnet haben. Das ist auch das, was man standardmäßig machen würde. Wenn man ignoriert, dass man eine Cross-over-Studie vor sich hat, wo der Effekt auf der Differenz innerhalb eines einzelnen Patienten beruht, ist klar, dass man möglicherweise in die Irre geleitet wird und übersieht, dass man hier eine andere Art Standardabweichung hat, als wenn man die Effekte auf Basis von Differenzen zwischen Patienten feststellt. Es wäre gar nicht so fernliegend, genau diese Standardabweichung zu benutzen. Sie ist aber nicht vergleichbar mit der Standardabweichung, die man aus unterschiedlichen Beobachtungseinheiten gewinnen würde. Deshalb sind die Irrelevanzschwellen, die wir heranziehen, nicht geeignet, denn die sind für dieses Problem nicht gemacht. Die stammen natürlich aus Daten, wo man die Standardisierung aufgrund von Messungen mit unabhängigen Beobachtungseinheiten gemacht hat.

Es ist definitiv nicht falsch, das so zu machen, das ist dann aber ein Schätzproblem für den einzelnen Patienten. Man schätzt dann, was man bei einem einzelnen Patienten an Effekt erwarten würde. Aber das ist nicht die Frage, die uns hier interessieren wird. Uns interessiert die Frage, was in unabhängigen Gruppen zwischen den Behandlungen passiert. Da muss man die Standardisierung dann anders vornehmen. Da gibt es Verfahren, das wird, wie gesagt, auch im Cochrane-Handbuch beschrieben. Wenn man eine Metaanalyse durchführen will, dann braucht man häufig Standardisierungen, weil man unterschiedliche Operationalisierungen desselben Endpunkts hat, und dann will man natürlich auch Cross-over- und Parallelgruppenstudien zusammenfassen. Da muss man darauf achten, dass bei standardisierten Mittelwertdifferenzen die gleichen Schätzer und Varianzen in die Auswertung eingehen. Insofern sind die Verfahren da am ehesten und am leichtesten nachvollziehbar wiedergegeben.

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Um nicht ganz den Kontext zu verlieren, sage ich: Das, was Sie jetzt kritisieren, betrifft nur die kontinuierlichen Endpunkte, wo wir keine Minimal Clinically Important Difference haben. Das betrifft gar nicht alle Endpunkte, dies nur zur Einordnung. Das andere ist: Wir haben die Berechnungen mit einer Software, mit dem Comprehensive-Meta-Analysis-Programm, durchgeführt. Es ist eine Gruppe von sehr anerkannten, internationalen Statistikern und Wissenschaftlern, die dieses Programm entwickelt haben. Deshalb haben wir auf das Formelwerk von diesen zurückgegriffen, damit es mit der Berechnung übereinstimmt.

Kurz noch zu dem, was Sie ausgeführt haben. Für die korrekte Berechnung der Variabilität ist einerseits der richtige Schätzer der Standardabweichung wichtig, aber auch die Freiheitsgrade, die man heranzieht, aus der Varianzanalyse. Wir haben beides sehr genau betrachtet und haben für die Freiheitsgrade auf alle Fälle die berücksichtigt, die auf Ihren Gruppenunterschied gehen, obwohl wir hier intra-individuelle Vergleiche haben. Insofern – Sie haben es selbst schon gesagt –: Falsch ist es nicht. Bei Hedges'g gibt es nicht so ganz die klare Linie, weil es nicht so gut publiziert ist. Aber, wie gesagt, ich sehe, dass es hier andere Auffassungen gibt. Bei Cochrane haben wir aufgrund dieser Software keine Anleihe genommen. Wir können das nur hinterher noch einmal betrachten.

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

**Herr Bönisch:** Ergänzend zu dem, was Herr Banik gesagt hat: Wir haben zumindest für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R eine Minimal Clinically Important Difference. Die Änderung ist hier deutlich sehr viel höher als dieser minimale klinisch relevante Unterschied. Die liegt bei vier Punkten. Wir haben hier Verbesserungen im zweistelligen Bereich für die Patienten nach acht Wochen, die dann über 96 Wochen stabil sind. In den Responderanalysen kommt ganz klar heraus, dass wir eine deutliche

Überlegenheit der Therapie gegenüber Best Supportive Care haben. Das ist auch genau das, was wir von den Klinikern widergespiegelt bekommen haben: dass diese Patienten besonders gut auf diese Therapie ansprechen.

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

**Herr Eyding:** Es geht – das hat Herr Banik schon gesagt – tatsächlich nur um die kontinuierlichen Endpunkte, binäre Endpunkte sind davon nicht betroffen, das ist klar. Wenn man sich gerade bezüglich dieses Endpunktes den Schätzer ausrechnet, wie er meiner Ansicht nach richtig mit den Standardabweichungen ausgerechnet werden muss, die zwischen den Patienten bestehen, dann sinkt der Schätzer von 0,88 auf 0,53 oder 0,54; das ist abhängig davon, ob man Cohen's d oder Hedges' g oder was auch immer macht. Der wird schon kleiner. Man muss dazusagen: Das Konfidenzintervall wird auch kleiner. Das heißt, ob sich die unteren Grenzen groß verschieben, kann man nicht sagen. Aber man muss einfach mit den richtigen Daten arbeiten. Deswegen ist es für uns eine wichtige Sache. An dieser Stelle ist es nicht relevant, weil möglicherweise auch Responderanalysen bestehen, aber bei anderen Endpunkten, die auf standardisierten Mittelwertdifferenzen beruhen, ist es halt relevant. Da muss man die Größe des Effekts einfach richtig abschätzen können, auch mit den richtigen Konfidenzintervallen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eyding. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich möchte noch etwas zur Antibiose und zum indirekten Vergleich sagen. Es schien so, als würde nur wegen der i.v. Antibiose hospitalisiert. Das kann ich mir gar nicht vorstellen. Oder ist es so, dass Hospitalisierungen nur wegen der i.v. Antibiose vorgenommen werden?

Der zweite Punkt ist eher ein Kommentar zu der Frage von Frau Müller, ob Regionen möglicherweise eine Rolle spielen. Ich hatte gedacht, Herr Banik, als Sie sich zu Wort meldeten, dass Sie auf die Subgruppenanalyse zu sprechen kommen. Das wäre ein Weg gewesen, das zu untersuchen, wenn man das adäquat gemacht hätte. So wie Sie es gemacht haben, ist es nicht adäquat, sodass man mit den Subgruppenanalysen nichts anfangen kann, was diese Frage angeht. Letztendlich weiß man es nicht. Man kann es irgendwie drehen, aber man weiß es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hat er gesagt. – Herr Banik, bitte.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Da muss ich vehement widersprechen. Es ist nicht nicht adäquat, was wir gemacht haben. Das Einzige, was Sie uns vorwerfen, ist, dass wir im Gegensatz zu Ihnen zu viele Subgruppen analysiert haben. Deshalb sind wir da unseres Erachtens auf der sicheren Seite. Wir haben nach dem immer noch gültigen IQWiG-Methodenpapier 5.0 die Subgruppen besprochen, die einen Beleg hinsichtlich Interaktion geliefert haben. Da war die Region nicht dabei. Insofern weiß ich nicht, woran es liegen soll. Bezüglich der Subgruppeneffekte generell sind wir, wie wir auch in der Stellungnahme dargelegt haben, eher der Meinung, dass das, was das IQWiG jetzt vorgeschlagen hat, nicht adäquat ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie wollte damit ausdrücken, dass Sie den von Frau Müller gewünschten Effekt aufgrund der Subgruppenanalysen, die Sie vorgenommen haben, nicht zeigen können. Ob Sie ihn hätten zeigen müssen, ist eine völlig andere Frage. Nur, dadurch, dass Sie die regionalen Unterschiedlichkeiten nicht gezeigt haben, kann man das Argument geringerer Nutzen nicht so einfach wegdiskutieren. Darauf bezog sich das. Das war kein Angriff auf Ihre Methodik. – Herr Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Nur noch einmal zur Erklärung. Wir haben, wie gesagt, die Subgruppeneffekte immer für alle Seiten des indirekten Vergleichs untersucht, so wie sich das nach dem Methodenhandbuch gehört. Wir hatten bei den Lumacaftor/Ivacaftor-Studien zwei Studien in der Metaanalyse. Damals gab es eine Interaktion, die wir beachtet haben, bezüglich der Regionen. Die war aber für den indirekten Vergleich nicht mehr relevant. Deshalb haben wir sie auch nicht untersucht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist doch klar. Das war der Punkt. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich wollte eigentlich durchaus gesagt haben, dass die Subgruppenanalysen nicht adäquat sind; um das nicht so stehen zu lassen; denn Sie haben nicht die Interaktionen für den interessierenden Vergleich untersucht. Sie haben das für die Vergleiche berechnet, die in den indirekten Vergleich gehen. Damit weiß man für den interessierenden Vergleich nicht, ob es Interaktionen gibt. Das ist nicht das, was es für die Subgruppenanalyse braucht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller schließt sich an. Es ist inadäquat, aber nicht bezogen auf die regionalen Unterschiede, sondern auf alles?

**Frau Dr. Müller:** Nein. Die Klarstellung war sinnvoll, dass das, was angesprochen wurde, mögliche Unsicherheit, vom pU nicht untersucht wurde. Das, was jetzt erläutert wurde, bezog sich nicht auf diesen Punkt. Das heißt, es bleibt weiterhin mit einem Fragezeichen stehen. So würde ich das interpretieren.

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ich möchte wiederholen, dass wir eigentlich entsprechend der IQWiG-Kritik zu viele Subgruppenanalysen durchgeführt haben. Deswegen wüsste ich jetzt nicht, wo etwas fehlt. Es ist aus den Einzelstudien darstellungen alles nachvollziehbar, wo in welchen Studien welche Interaktionen bestanden haben oder nicht. Was wir gemacht haben, ist, einfach zu prüfen, ob man die Methodik des indirekten Vergleichs, Bucher-Methode, anwenden darf oder nicht. Das hat das IQWiG nicht gemacht, macht einfach die Bucher-Methoden sozusagen in den Subgruppen und sagt dann, ich schaue nur danach, ob es Interaktionen bezüglich des indirekten Vergleichs gibt, und wenn es die nicht gibt, wird dann plötzlich der gesamte indirekte Vergleich interpretiert, wo ich dann nicht geprüft habe, ob die Voraussetzungen erfüllt waren. Deshalb denken wir nach wie vor, dass wir mit unserer Methode auf der sicheren Seite sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hilft es, wenn wir noch weiter diskutieren? Ich sehe es jetzt nicht. Ich würde vorschlagen, wir protokollieren das wechselseitige Unverständnis über die hier vorgelegte Methodik. Irgendwann führt es nicht mehr weiter. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Noch einmal zu dem indirekten Vergleich. Mir fällt eines auf. Wenn man sich die Tabelle ansieht, dann stellt man fest, dass die Rate im Placebovergleich von Tezacaftor/Ivacaftor, also das, was den Placebo-Arm ausmacht, ungefähr in der gleichen Größenordnung wie im Verum-Arm von Lumacaftor/Ivacaftor liegt. Das wird letztendlich getriggert durch den Unterschied zwischen Lumacaftor/Ivacaftor. Meines Erachtens ist der Placebo-Arm im Tezacaftor/Ivacaftor-Arm falsch zu niedrig, es sind zu wenige auffällig geworden. Das macht den Unterschied aus. Den Unterschied könnte man erklären, wenn bei Tezacaftor/Ivacaftor verhältnismäßig höhere Zahlen vorkommen würden als bei Lumacaftor/Ivacaftor. Das ist aber nicht der Fall. Was der Fall ist, ist, dass es im Placebo-Arm von Tezacaftor/Ivacaftor viel weniger gibt als im Vergleichsarm von Lumacaftor/Ivacaftor.

Ich habe eine komplett andere Frage, weggehend von dieser Kombination. Ich habe vergessen, es vorhin zu fragen. Es geht um die Gating-Mutation. Im Anwendungsgebiet A hat bei den über Zwölfjährigen das IQWiG eine Nutzen-Schaden-Abwägung gemacht. Wir haben sehr positive Ergebnisse, was die pulmonalen Exazerbationen angeht, auch was Lebensqualität und Morbiditätsparameter angeht. Dem gegenüber steht das Schwindelgefühl. Das IQWiG kommt zu einer Nutzen-Schaden-Abwägung und kommt von „beträchtlich“ auf „gering“ durch – das muss man tatsächlich sagen – das Schwindelgefühl. Ich würde Sie als Kliniker gerne fragen, wie Sie das Schwindelgefühl einschätzen würden. Komischerweise taucht es in den Placebo-kontrollierten Studien sonst nicht auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwarz zum Schwindel.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP):** Schwindel ist uns eigentlich bei vielen CF-Modulator-Therapien von den Patienten rückgespiegelt worden. Wir können es relativ gut erklären auch in Verbindung mit einer verbesserten Symptomatik der Nasennebenhöhlen. Patienten beschreiben – es ist die gleiche Schleimhaut wie in der Lunge –, dass sich vor allem nicht nur die Lunge, sondern auch die Schleimhäute der Nasennebenhöhlen verändern, und das ziemlich rasch in den ersten Tagen, und dass der Schwindel in den ersten Wochen, vielleicht in den ersten ein, zwei Monaten auftritt und sich dann verbessert. Das ist etwas, was wir den Patienten, wenn wir eine Therapie beginnen, auch mitteilen. Gerade bei den seltenen Patienten, weil man die gut überblickt, auch unter Ivacaftor, gibt es eigentlich keinen Patienten, der es aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt hat. Die nehmen es alle weiter, weil sie einfach so davon profitieren. Von daher ist da aus unserer klinischen Sicht ein ganz klarer Zusatznutzen vorhanden. Der Schwindel hat bei unseren Patienten nie zum Absetzen geführt. Gerade wenn sie es wissen, sind sie bereit, das in den ersten Wochen zu akzeptieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ein ganz kurzer Versuch, auf den indirekten Vergleich zurückzukommen. Bei der Ähnlichkeitsprüfung für den indirekten Vergleich kommt es nicht darauf an, dass es keine Effektmodifikationen gibt, sondern es kommt darauf an, dass die Effektmodifikationen einigermaßen gleichverteilt sind. Jetzt kann man sich natürlich darüber streiten, ob 50 Prozent in der einen Gruppe in Nordamerika vs. 70 Prozent in Amerika noch gleich ist. Aber die Abwesenheit der Effektmodifikation ist meiner Ansicht nach keine Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs, sondern Voraussetzung ist, dass die Effektmodifikatoren in den beiden Studien bei der Ähnlichkeitsprüfung des indirekten Vergleichs ungefähr gleich häufig sind. Insofern kann ich die Kritik des IQWiG verstehen, dass man den eigentlichen Interaktionstest erst auf dem indirekten Vergleich fußen lassen muss, denn diese Ähnlichkeitsprüfung hat dazu geführt, dass man einen indirekten Vergleich generell zulässt. Dann prüft man, ob man für den interessierenden Vergleich wirklich eine Effektmodifikation für das Merkmal sieht. So habe ich das verstanden. Vielleicht gibt es einfach ein Missverständnis an der Stelle, wo man Effektmodifikationen prüft.

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ein letztes Mal dazu. Sie haben völlig recht. Im Grunde genommen müsste man beides machen. Das haben wir aus der Kritik gelernt. Aber eines nur, was die Seiten jeweils fordern, reicht sicher nicht aus. Nach wie vor bin ich der Meinung, dass wir mit unserer Methode alle möglichen Interaktionen erkannt haben, denn wir sind in dem indirekten Vergleich sofort in die Subgruppe eingestiegen, wenn die Vergleichbarkeit der Faktoren in den Studien-Baseline-Charakteristika

nicht gegeben war. Insofern bleibt es dabei, was das IQWiG geschrieben hat: Ihr habt zu viel gemacht. Deshalb wird es nicht anerkannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. – Wir protokollieren noch einmal wechselseitiges Verständnis, gleichwohl grundlegende Differenzen in der zugrunde zu legenden Methodik. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Auch ich glaube, es ist ein Missverständnis. Man muss, wie Herr Eyding gesagt hat, Ähnlichkeit und Homogenität in den Studien prüfen, die in den indirekten Vergleich gehen. Das haben Sie gemacht. Da haben Sie aber nicht für die Subgruppen die Effektmodifikationen für den interessierenden Vergleich gemacht. Ich hatte vorhin vor, das zu erklären. Das haben Sie einfach nicht gemacht. Deswegen haben Sie die Subgruppen nicht richtig untersucht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir nehmen das zu Protokoll, unter zustimmendem Nicken auch von Frau Müller und der GKV. – Weitere Fragen? – Keine. Jetzt darf Frau Schmeding die letzten zwei-einhalb Stunden zusammenfassen.

**Frau Schmeding (Vertex):** Ich versuche, mich kurz zu halten. – Wir hatten eine sehr intensive Diskussion, haben viel gehört, viel gelernt. Insgesamt ist wichtig, festzuhalten, dass wir bei der zystischen Fibrose von einer seltenen, angeborenen und lebensverkürzenden Multiorganerkrankung sprechen und das mediane Sterbealter weiterhin bei 33 Jahren ist. Wir haben genauso gehört, dass direkt nach der Geburt sich die körperlichen Funktionen verschlechtern, dass wir strukturelle Organschäden haben und dass es daher das Therapieziel ist, den Gesundheitszustand zu erhalten, insbesondere möglichst lange stabil zu erhalten, was durch die CFTR-Modulation und das Neugeborenen-Screening möglich ist. Wir sind der Ansicht, dass mit Ivacaftor in der Mono- und der Kombinationstherapie für die Patienten direkt erfahrbare Vorteile gegeben sind. Wir haben es ausführlich besprochen. Insbesondere je früher mit einer kausalen Therapie wie Ivacaftor begonnen wird, können die Patienten langfristig profitieren, die Krankheitsprogression gebremst werden. Insofern sehen wir für alle Patienten, die eine Zulassung für Ivacaftor haben, einen patientenrelevanten Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Schmeding, ganz herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, dass Sie uns zwei-einhalb Stunden Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt sortieren müssen und werden dann das, was gesagt worden ist, in unsere Entscheidung einbeziehen. Wir können an dieser Stelle die Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12:30 Uhr