

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-500)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. April 2020  
von 10:0 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Kahnert

Herr Petry

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

Herr Dr. Goertz

Herr Dr. Patchev

Frau Schmeding

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

Frau Dr. Tyler-Weißhaupt

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmerin der **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose:**

Frau Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmerin der **Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Dr. Hammermann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, konkret zum Stellungnahmeverfahren Ivacaftor, Anwendungsgebiet zystische Fibrose, Kinder von sechs bis unter zwölf Monaten mit Gating-Mutationen. Wie hatten schon mehrere Verfahren, die kindliche Patienten betroffen haben. Das Stellungnahmeverfahren basiert auf der Dossierbewertung den IQWiG vom 16. Februar 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die Firma Vertex Pharmaceuticals Europe Limited, dann als Fachgesellschaften die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose e. V. und Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. AGAM und Frau Dr. Hammermann für die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Des Weiteren haben Stellung genommen: der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und BIO Deutschland.

Wir führen auch in diesem ungewöhnlichen Format wieder ein Wortprotokoll. Deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, die Firma Vertex, müssten da sein: Herr Dr. Goertz, Herr Dr. Patchev und Frau Schmeding, ja. Guten Morgen. Für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose müsste da sein: Frau Dr. Stahl, ja, und Frau Dr. Hammermann für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Guten Morgen. Dann müssten für BIO Deutschland da sein: Herr Kahnert und Herr Petry, jawohl, dann für den BPI Frau Dr. Tyler-Weißhaupt und Herr Dr. Wilken, ja, und für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch, ja. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich darum bitten, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer einleitend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Wirkstoff im konkreten Anwendungsgebiet vorträgt. Anschließend würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, Frau Schmeding. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, heute erneut über Ivacaftor zu sprechen. Ivacaftor wurde bereits vom G-BA in verschiedenen Anwendungsgebieten positiv bewertet. Die jüngsten Patienten mit den sogenannten Gating-Mutationen, die zum Zeitpunkt der letzten Anhörung – diese fand im Januar dieses Jahres statt – bewertet wurden und für die Behandlung mit Ivacaftor indiziert sind, waren die einjährigen Patienten.

Heute sprechen wir nun über eine Anwendungserweiterung, nämlich die sechs- bis elfmonatigen Säuglinge. Bevor wir weiter thematisch einsteigen, würde ich kurz meine Kollegen vorstellen bzw. ihnen der Situation geschuldet erlauben, sich selbst vorzustellen. Herr Dr. Patchev, bitte.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Guten Morgen, meine Damen und Herren. Mein Name ist Alexander Patchev. Ich bin Humanmediziner und für Vertex in der Medizin für das Produkt Ivacaftor zuständig. – Ich übergebe an Herrn Dr. Goertz.

**Herr Dr. Goertz (Vertex Pharmaceuticals):** Schönen guten Morgen. Mein Name ist Dr. Ralf Goertz. Ich habe an dem Dossier mitgeschrieben, war dabei für die Biostatistik verantwortlich und bin heute in dieser Eigenschaft hier. – Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Danke. – Der Schwerpunkt von Vertex ist die zystische Fibrose. Hier forscht Vertex bereits seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen Patienten eine kausale Therapie, das heißt, eine Therapie, die an der Krankheitsursache der zystischen Fibrose ansetzt, zu ermöglichen. Die zystische Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, ist eine seltene, angeborene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Sie führt zu erheblichen Schädigungen verschiedener Organsysteme, vor allem der Bauchspeicheldrüse und der Lunge. Gerade im Säuglingsalter, über das wir heute sprechen, ist die Erkrankung durch metabolische und Gedeihstörungen charakterisiert, deren Ursache in der krankheitsbedingten Zerstörung der Bauchspeicheldrüse liegt.

Der Begriff der zystischen Fibrose ist seit der Erstbeschreibung der Erkrankung aufgrund der charakteristischen zystisch-fibrotischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei Säuglingen überhaupt erst entstanden und führte zur Namensgebung. Die Ursache der zystischen Fibrose ist ein Fehler im Erbgut, dem sogenannten CFTR-Gen. Bei einem gesunden Menschen kodiert dieses CFTR-Gen für einen Chloridionen-Kanal, sodass dieser seine Aufgabe richtig ausführen kann. Wenn Menschen jedoch an der zystischen Fibrose erkrankt sind, ist dieses CFTR-Gen mutiert. Das führt dazu, dass kein oder sehr wenig CFTR-Protein produziert wird und damit die Funktion des Chloridionen-Kanals eingeschränkt wird.

Folglich ist es die Strategie von Vertex, hochinnovative und vor allem präzise Arzneimittel zu entwickeln, die genau die eben beschriebene, zugrunde liegende Krankheitsursache adressieren. Wir nennen das auch CFTR-Modulation. Diese Modulation soll dazu führen bzw. führt dazu, dass diese eingeschränkte Funktion und damit die Krankheitsprogression gebremst wird.

Jedes Jahr kommen in Deutschland 196 Babys mit zystischer Fibrose zur Welt, doch nur ein bis zwei Patienten tragen die sogenannte Gating-Mutation, also genau das Anwendungsgebiet, von dem wir heute sprechen. Dank des 2016 eingeführten Neugeborenen-Screenings ist es überhaupt erst möglich, Patienten möglichst früh zu diagnostizieren und entsprechend zu therapieren; denn wir wissen, je früher mit der Therapie gestartet werden kann, desto größer sind die langfristigen Vorteile für die Betroffenen. Daher entwickelt auch Vertex kontinuierlich immer weiter Therapien hin zu jüngeren Patienten, hin zu den Säuglingen, um letztlich diese Lücke zum Neugeborenen-Screening immer weiter zu schließen.

Ivacaftor – wie gesagt, bereits mehrfach bewertet – ist bereits seit acht Jahren auf dem Markt und hat seine Wirksamkeit, Sicherheit sowohl in zahlreichen klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag bestätigt. Die Studie, die wir heute diskutieren, kennen Sie bereits; denn auch sie war Bestandteil der mündlichen Anhörung im Januar, als wir über die Kohorte der Einjährigen gesprochen haben. Heute sprechen wir nun über die Kohorte der sechs- bis elfmonatigen Patienten. Für die einjährigen CF-Patienten mit der sogenannten Gating-Mutation hatte der G-BA basierend auf diesen Daten einen Evidenztransfer als Zusatznutzen attestiert.

Nun liegen, wie gesagt, auch positive Daten für die sechs- bis elfmonatige Alterskohorte vor, und auch dieser Alterskohorte sollte ein frühestmöglicher Therapiebeginn ermöglicht werden, die Krankheitsprogression zu verlangsamen, den Gesundheitszustand stabil zu halten und die immer noch kurze Lebenserwartung zu verlängern.

Damit bin ich mit meinen allgemeinen Worten am Ende und würde, wenn Sie gestatten, das Wort an meinen Kollegen, Herrn Dr. Patchev, übergeben, der ein wenig weiter in die medizinischen Details geht.

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Bei der heutigen Diskussion geht es darum, die Behandlung von Säuglingen mit Mukoviszidose mit dem CFTR-Modulator Ivacaftor sechs Monate früher zu beginnen als bisher. Um zu erläutern, wieso das wichtig ist, bitte ich Sie, sich mit mir in die Situation von Eltern zu versetzen, deren Säugling an Mukoviszidose erkrankt ist.

In den ersten Lebensmonaten hat dieses Kind immer wieder Verstopfungen, hat bereits einen Darmverschluss erlitten, musste schon kurz nach der Geburt notoperiert werden. Das Kind schreit sehr viel, weil es offensichtlich Bauchschmerzen hat. Kinder mit Mukoviszidose wachsen und gedeihen schlecht, weil sie bereits im ersten Lebensjahr ein fast vollständiges Versagen der Bauchspeicheldrüse entwickeln. Dem Kind stehen ab Geburt unzählige Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte bevor, oft wegen gefährlicher Lungenentzündung. Diese werden im Schulkind- und im jugendlichen Alter deutlich an Frequenz und Intensität zunehmen, genau wie sich die Lungenfunktion dann stetig verschlechtern wird. Die Grundsteine für diese Verschlechterung werden schon im Säuglingsalter gelegt. Obwohl dieses Kind im Verlauf seines Lebens dutzende Mukolytika, Antibiotika, Inhalationen, Enzymsubstitutionstherapien, Ernährungstherapien und Physiotherapien erhalten wird, ist die Progression dieser genetischen Erkrankung unter diesen symptomatischen Therapien unausweichlich.

Die Bauchspeicheldrüse wird im Schulkindalter schon fast völlig zerstört sein. Es kommen zügig Schäden an anderen Organen wie der Leber oder dem Darm und auch der Lunge dazu. Wenn diese immer mehr kumulieren, wirkt sich das lebensverkürzend aus, und das mediane Sterbealter in Deutschland liegt nach wie vor bei 33 Jahren.

Aus diesen Gründen ist es wichtig, so früh wie möglich mit einer kausalen multisystemisch wirksamen Therapie wie Ivacaftor zu beginnen. Das sagen sowohl klinische Experten als auch die neue nationale S3-Leitlinie zur Behandlung von Kindern mit Mukoviszidose unter zwei Jahren. CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor adressieren den Basisdefekt der Erkrankung, den mutierten CFTR-Chloridionen-Kanal. Im Falle von Kindern mit den sogenannten Gating-Mutationen führen diese Mutationen dazu, dass dieser Kanal meist im verschlossenen Zustand vorliegt. Ivacaftor wirkt hier wie eine Art Holzkeil, den man unter eine zufallende Tür steckt. Der Kanal wird geöffnet und bleibt offen. Dadurch kann Chlorid aus den Zellen herausströmen und Körpersekrete wie die Verdauungssäfte der Bauchspeicheldrüse oder den Flüssigkeitsfilm, der die Lunge ausgleitet, dünnflüssig machen. Wenn das nicht geschieht, werden diese Sekrete dickflüssig und zäh und können Organgänge verstopfen wie in der Bauchspeicheldrüse oder zum Beispiel in der Lunge die Luftwege verschließen und den Nährboden für Krankheitserreger bilden.

Diese Mechanismen sind die Haupttreiber dieser stetigen Zunahme der Schädigung lebenswichtiger Organe im Verlauf der Progression der Erkrankung. Daher ist es wichtig, so früh wie möglich mit Ivacaftor zu therapieren, um diesen Haupttreibern der Progression entgegenzuwirken. Daher hat Ivacaftor die Zulassung ab dem sechsten Lebensmonat erhalten. Aber als Grundlage dieser Zulassung diente dieselbe Studie, die Sie schon Anfang des Jahres für die Einjährigen gesehen haben, nur eben unterschiedliche Alterskohorten. Auf Basis der Daten aus dieser Studie hat der G-BA Ivacaftor bei Patienten mit diesen Gating-Mutationen ab dem zwölften Lebensmonat einen Zusatznutzen atte-

tiert. Bei den sechs bis elf Monate alten Säuglingen sehen wir annähernd identische Wirksamkeitsdaten über 24 Wochen. Wir erreichen auch hier Werte, die wir sonst nur bei Gesunden sehen.

Das betrifft insbesondere drei wichtige Aspekte: Wir sehen eine deutliche Absenkung des Schweißchlorids. Dieser Parameter ist deshalb wichtig, weil er für die konfirmatorische Diagnostik der Erkrankung genutzt wird. Der Parameter ist wichtig, weil er sehr genau und altersunabhängig die Pathologie, aber auch die Funktionsverbesserung des CFTR-Kanals widerspiegelt.

Die Werte, die wir bei den Säuglingen sehen, sind genauso hoch, wie wir sie bei den Erwachsenen sehen. Eine Senkung in einen nichtpathologischen Bereich spricht eindeutig für eine multisystemische Wirksamkeit von Ivacaftor. Es kommt zu deutlichen Verbesserungen von Parametern, die die Funktion oder den Grad der Zerstörung der Bauchspeicheldrüse widerspiegeln. Hier erreichen wir beispielsweise bei fünf von sieben Kindern, die initial bei Baseline ein Versagen der Bauchspeicheldrüse hatten, nach 24 Wochen Werte, wie man sie sonst bei Gesunden sieht. In allen Wachstumsparametern sehen wir unter Ivacaftor eine Stabilisierung der Kinder meist weit oberhalb der 50. Perzentile. Das ist bei einer Erkrankung, die mit Gedeihstörungen einhergeht, ein deutlich patientenrelevanter Effekt und ein Therapieziel, das in Leitlinien formuliert ist.

Durch den frühestmöglichen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor soll die Progression der Erkrankung gebremst werden, sodass die Struktur und die Funktion der lebenswichtigen Organe möglichst lang aufrechterhalten werden können und die Patienten dadurch möglichst wenig Krankheitslast akkumulieren. Das ist das Ziel der frühen Diagnose durch das Neugeborenen-Screening und des frühen Therapiebeginns. Unser Ziel ist es, die Lücke zwischen dem Vorliegen des Ergebnisses des Neugeborenen-Screenings und dem frühestmöglichen Therapiebeginn mit Ivacaftor zu schließen, eine Therapie, die kausal ansetzt und multisystemisch wirkt; denn – und das ist wichtig – die Mukoviszidose hat bereits im Mutterleib begonnen und betrifft viele Organe, nicht nur die Lunge. Deshalb verzeiht diese Erkrankung ein Zuwarten nicht.

Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank, ich bin mit meinen Ausführungen am Ende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. Geht es noch weiter, oder war es das jetzt als Einleitung vom Unternehmen? Frau Schmeding, Sie waren auch fertig?

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Ich war auch fertig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich habe schon mehrere Wortmeldungen, würde aber gern die erste Frage an die klinischen Experten, also an Frau Dr. Stahl und Frau Dr. Hammermann, richten. Es ist eben gesagt worden, dass wir in der letzten Bewertung bei den älteren Kindern einen Evidenztransfer vorgenommen haben. Herr Pachtev hat gerade ausgeführt, dass nach seiner Einschätzung bei den kleineren Kindern, also sechs bis elf Monate, annähernd identische Wirksamkeitsparameter vorlägen. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie das bezogen auf die jetzt zur Bewertung anstehende Gruppe? Spricht aus Ihrer Sicht etwas dagegen, hier auch einen Evidenztransfer wie bei dem vorangegangenen Beschluss vorzunehmen? Oder gibt es bei dieser Gruppe der ganz jungen Kinder besondere Spezifika, die möglicherweise eine andere Schlussfolgerung rechtfertigen würden?

**Frau Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose):** Ich kann gern anfangen, zu antworten.

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

**Frau Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose):** Aus meiner Sicht spricht nichts dagegen, auch hier den Evidenztransfer durchzuführen. Im Gegenteil. Man kann bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen, da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten.

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

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich kann mich dem nur anschließen. Aus den Studien, die wir im Rahmen des Neugeborenen-Screenings gemacht haben, sehen wir ganz klar, dass die Gewichts- und Längenentwicklung, das Gedeihen im ersten Lebensjahr der Hauptfaktor ist, der letztendlich Lebenserwartung, Lebensqualität und Lungenfunktion später bestimmt. Wenn wir das durch eine bessere Pankreasfunktion, ein besseres Gedeihen, eine bessere Gewichtsentwicklung verbessern können, dann ist das für die Patienten sicher eine prognostisch sehr vorteilhafte Sache, die wir mit Ivacaftor erreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Noch eine Nachfrage, dann würde ich Frau Bickel das Wort geben. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben Sie auf Registerdaten verwiesen. Im Dossier finden wir aber keine entsprechenden Daten. Könnte uns jemand kurz beschreiben, was das für Registerdaten sind und welche Erkenntnisse möglicherweise daraus gezogen werden können? Ich weiß nicht, wer das macht. Frau Hammermann?

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Es gab einmal eine Auswertung der Dresdner Daten, die das Neugeborenen-Screening schon etwas länger machen, im Vergleich zum deutschen Register, das statistisch leider aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht ausreichend evident war. Ich denke, man sieht anhand der Registerdaten, dass durch frühe gute Gewichtsentwicklung und gutes Gedeihen eine deutliche Verbesserung zu erreichen ist. Ich denke, es wäre jetzt der gute Ansatz, prospektiv durch das neue, sehr gut geführte Register in Deutschland zu schauen, auch bewerten zu können, welche Verbesserungen für diese kleine Patientengruppe in diesem frühen Alter zu erreichen sind, auf die das letztendlich zutrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das heißt, es geht eher um prospektive Daten generell, und das, was wir bislang haben, ist vielleicht noch nicht so evident, dass es als Basis zugrunde gelegt werden könnte. Habe ich das richtig verstanden?

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Genau, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann habe ich Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie empfehlen würden, so früh wie möglich zu therapieren? Wenn man die Frage mit zwölf oder mit sechs Monaten stellen würde, würden Sie den Fokus – so habe ich das eben verstanden – auf sechs Monate legen, also so früh wie möglich.

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

**Frau Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose):** Wir würden definitiv für den frühestmöglichen Zeitpunkt des Therapiebeginns sprechen. Aktuell wären das sechs Monate, aber wenn es noch früher ginge, wären wir sogar auch dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, ist das okay? – Ja, Frau Bickel nickt. Frau Afraz.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer oder auch an die Kliniker. Hier wurde kein klassischer BMI gemessen, sondern Körpergewicht und Größe ins Verhältnis gesetzt. Ich wollte nachfragen, ob das bei so kleinen Kindern in dieser extrem jungen Altersklasse nicht möglich ist und warum wir keine klassischen BMI-Werte haben.

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Herr Vorsitzender, wenn ich kurz einführen darf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Bei Kindern unterhalb des Schulalters ist der BMI kein wirklich verlässlicher Parameter. Da werden andere Parameter erhoben. Sie kennen das vielleicht in diesen Perzentilengruppen. Das, was wir in der Studie als Daten vorlegen, diese Z-Scores, sind im Prinzip ein Bezug der einzelnen Patientendaten auf eine Normpopulation. Sie müssen sich das so vorstellen, dass ein Z-Score von 0 bei einem Parameter Gewicht oder Größe – – Dann gibt es auch verschiedene Parameter, die wir in Relation setzen: Gewicht zu Alter oder Gewicht zu Größe. Das sind die für die ganz kleinen Kinder gängigen, auch in der Klinik benutzten Parameter. Ein Z-Score von 0 entspricht quasi der 50. Perzentile. Das heißt, alles, was darüber ist, ein Z-Score von 0,5 plus würde ungefähr der 75., 80. Perzentile entsprechen. Das ist bezogen auf die Normalpopulation. – Ich weiß nicht, ob die Kliniker noch etwas dazu sagen möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Patchev. – Ergänzung, Frau Stahl oder Frau Hammermann?

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich glaube, Herr Patchev hat das ausreichend beschrieben. In dieser Altersgruppe sind die anderen Parameter durch die große Variabilität der Länge und den anderen Körperaufbau aussagekräftiger als der BMI und sensibler auswertbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sind die Werte der Schweißchloridkonzentration im Modul vorhanden? Ich habe sie nicht gesehen. Das IQWiG hat sie auch nicht ausgewertet. Sie wurden in den letzten Beschlüssen ergänzend dargestellt. Könnten Sie noch einmal etwas zu den Werten sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Patchev, bitte.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Die Werte sind im Modul 4 dargestellt. Ich kann sie aber gern noch einmal erläutern. Es ist wichtig, zu wissen, dass bei gesunden Menschen der Wert unterhalb von 30 liegt. Die diagnostische Schwelle in dieser Konfirmationsdiagnostik bei Mukoviszidose liegt bei 60 Millimol pro Liter. Patienten mit diesen Gating-Mutationen, auch die Säuglinge, haben Werte um die 100 Millimol pro Liter, also sehr starke Erhöhungen. Wir sehen bei dieser Kohorte eine Reduktion um – – Wir fangen bei 101 im Durchschnitt an, und wir sehen eine Senkung bei minus 58,6. Die Kinder sind deutlich in diesem Bereich, in dem keine Diagnose der Mukoviszidose gestellt

werden würde. Das heißt, sie sind deutlich unter 60 Millimol pro Liter, was die diagnostisch relevante Schwelle ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Herr Dr. Goertz hatte sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Goertz (Vertex Pharmaceuticals):** Ich wollte das nur ergänzen. Die Mittelwertdifferenz beträgt minus 58,6. Trotz der kleinen Stichprobe ist dieser Effekt, die Differenz zwischen den 24 Wochen und der Baseline, tatsächlich hochsignifikant. Wir haben eine Signifikanz, die unter 1 Promille liegt. Das haben wir zwar im Dossier nicht so dargestellt, aber es zeigt, dass es trotz einer sehr kleinen Stichprobe zu einem sehr starken Effekt kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel noch einmal.

**Frau Bickel:** Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist es richtig – so haben wir das verstanden –, dass die EMA auch einen Evidenztransfer gemacht hat – es war eine einarmige Studie – und letztendlich die Daten der größeren Patienten aus den Studien 103, 102 übertragen hat?

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

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Ja, das ist richtig. Auch die EMA erkennt hier den Evidenztransfer an, weil sie von ein und derselben Erkrankung mit identischem Wirkmechanismus ausgeht, und es ihr wichtig war, zu schauen, dass das Dosis-Wirkungs-Verhältnis stimmt. Hier wurden pharmakogenetische Analysen gemacht. Mit der neuen Population wurde eine weitere 25 mg-Dosierung eingeführt und basierend darauf war es in Ordnung, die einarmige Studie zu haben und zusätzlich die Daten der älteren Population heranzuziehen, das heißt, den Evidenztransfer auszuführen, um die Zulassungserweiterung auszusprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, weitere Fragen?

**Frau Bickel:** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Sofort an die EMA anknüpfend eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die EMA hat eine Extensionsstudie mit Kindern bis zu zwei Jahren beauftragt. Meine Frage ist: Wird diese Studie möglicherweise weitere Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber Best Supportive Care liefern, und wann ist mit den Ergebnissen zu rechnen? Was sind die Endpunkte dieser Extensionsstudie? Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Die Studie, die Sie ansprechen, ist die Extensionsstudie 126. Mit dem finalen Bericht wird nicht vor Ende des Jahres 2022 gerechnet. Es ist im Prinzip so, dass alle Kinder, die in der Studie 124, die wir heute diskutieren, auch die älteren und jüngeren Kohorten, die Möglichkeit haben, in diese Extensionsstudie überzutreten. Dort werden sie dann mindestens weitere 96 Wochen beobachtet. Das heißt, diese Studie wird mit Sicherheit eine Beobachtung der Effekte über einen längeren Zeitraum ermöglichen, weil von den bisherigen Alterskohorten alle Kinder, sowohl die einjährigen als auch die sechs- bis elf Monate alten Kinder in diese Extensionsstudie übergegangen sind. Aber auch diese Studie ist einarmig. Es ist im Prinzip nur die Verlängerung der 124-er Studie.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal zu dem zurück, was Frau Afraz vor einiger Zeit gefragt hat, nämlich zur Relevanz des BMI bei dieser sehr jungen Patientenpopulation. Sie haben bereits geantwortet, dass der BMI in dem Alter nicht die übliche Operationalisierung wäre. Ich wollte noch einmal darauf eingehen. Das IQWiG hat auf Seite 46 seiner Dossierbewertung eine Tabelle, in der es die Ergebnisse der Kohorte aus der 124-er Studie von den sechs bis zwölf Monate alten Kindern und die der 103-er Studie, sage ich einmal, von sechs bis elf Jahren, die eine vergleichende Studie versus Placebo ist, aufgeführt hat. Da geht es um die Endpunktkategorie weitere Parameter, und da ist für die ganz Jungen eine andere Operationalisierung gewählt, nämlich das Verhältnis Körpergewicht zu Körpergröße, und für die Älteren aus der 103-er Studie wurde der BMI als altersabhängiger Z-Score berechnet. Mit dieser Gegenüberstellung kann man nicht viel anfangen, wenn man keine gleiche Operationalisierung hat.

Jetzt ist meine Frage: In den BMI gehen auch die Körpergröße, wenn auch Kilogramm pro Kubikmeter Körperoberfläche, und das Gewicht ein. In die Operationalisierung, die Sie in der 124-er Studie herangezogen haben, gehen ebenfalls Körpergewicht und Körpergröße ein. Wäre es möglich, hier eine Operationalisierung zu wählen, zum Beispiel aus der 103-er Studie, die eine Vergleichbarkeit ermöglichen würde?

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Ich glaube nicht. Man kann sicherlich mathematisch alles berechnen. Die Frage ist, was die Aussagekraft sein wird. Beim BMI ist es so, wie Sie gesagt haben. Da wird das Gewicht auf die Körperoberfläche bezogen. Der BMI – dass wissen wir von anderen Indikationen – hat einen gewissen gaußschen Bereich, in dem der BMI aussagekräftig ist. Das heißt, bei einem sehr großen und muskulösen Menschen ist der BMI eventuell in einem Bereich, der möglicherweise pathologisch ist, ohne dass der Mensch krank ist. Wenn wir eine solche Operationalisierung bei Säuglingen oder kleinen Kindern wählen würden, würden wir keine aussagekräftigen Werte bekommen. Umgekehrt weiß ich nicht. Mir ist nicht bekannt, dass man bei größeren Kindern und Säuglingen dieses Gewicht pro Länge pro Alternormalisierung wählt. Ich weiß nicht, ob man das im klinischen Alltag bei Schulkindern macht. Das ist mir leider nicht bekannt. Ich weiß nicht, ob diese mathematische Operationalisierung, die man sicherlich machen kann, wirklich bei der Interpretation hilft. Was wir meinen, was bei den Säuglingen richtig ist: Wir beziehen sie nicht nur auf ihre eigene Baseline, sondern wir vergleichen sie zu jedem Zeitpunkt dieses Z-Scores mit der Allgemeinpopulation von Kleinkindern. Wenn wir es schaffen, dass diese Kinder oberhalb der 50. Perzentile, das heißt, rechts vom gaußschen Median, sind, dann erreichen wir das, was die Kliniker in den Leitlinien formulieren, dass die Kinder möglichst gut gedeihen und für den hohen Energieumsatz gewappnet sind, den diese Erkrankung mit sich bringt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Vielleicht noch Ergänzungen dazu? Frau Stahl oder Frau Hammermann?

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe verstanden, dass die übliche Operationalisierung eine andere ist. Sie haben gesagt – und so ist es auch dargestellt –, dass Sie für die Kleinen, sechs bis zwölf Monate, auch

einen altersabhängigen Z-Score Körpergewicht zu Körpergröße als Vergleich haben, was absolut sinnvoll ist. Ich entnehme Ihren Ausführungen, dass es vermutlich für ältere Kinder einen solchen bei dieser Operationalisierung, die Sie für die Kleinen gewählt haben, nicht gebe, weil da der BMI ebenfalls als altersabhängiger Z-Score die übliche Operationalisierung ist. Ist das richtig?

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Ja. Nach dem, was ich momentan hier vorliegen habe, scheint das so der Fall zu sein. Ich kann Ihnen aber leider nicht sagen, ob es üblich ist, auch bei Kindern im Schulalter Gewicht – früher Länge – für Alter Z-Score zu bilden. Ich weiß nicht, ob es da noch solche Normative gibt.

**Frau Dr. Müller:** Wenn es das gebe, hätte man Daten, die man immerhin vergleichen könnte. Wenn es das nicht gibt, gibt es das nicht.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Wir haben alle Rohdaten von Körpergewicht, Größe der Kinder. Mit diesen Rohdaten kann man alles rechnen, was sinnvoll ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wen habe ich jetzt? Frau Hammermann.

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich glaube, das Problem ist: Man kann das auch für die größeren Altersgruppen anhand der vorliegenden Daten berechnen. Das verändert sich nur aufgrund der körperlichen Entwicklung eines Kindes, wie sich auch die Körperstatur als solches verändert. Es ist deshalb nicht gut mit dem vergleichbar, was man für größere Kinder im Schulalter errechnet, und übertragbar auf Säuglinge, die eine ganz andere Körperphysiognomie mit hauptsächlich stammbetontem Körper, verhältnismäßig kurzen Armen und Beinen und großem Kopf haben. Ich glaube, das ist die Problematik, einen direkten Vergleich von Säuglingen auf das ältere Kind zu machen. Diese Z-Scores gibt es auch für ältere Kinder, nur der Vergleich ist schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Vielleicht ergänzend, weil ich glaube, es geht um die Diskussion, was man wirklich vergleichen kann: Vielleicht kann man hier die Rationale der EMA heranziehen; denn die EMA sagte, dass die Krankheitsursache und die Mechanismen der multiplen Organschädigungen identisch sind, und sie macht das vor allem auch an den Werten der Senkung des Schweißchlorids fest, die über alle Altersgruppen hinweg gezeigt wurden und bei denen schon in den frühen Kohorten die Ergebnisse eindrucklich sind. Das war vor allem der Parameter, der für die EMA infrage kam. – Das nur noch ergänzend zu Ihren Ausführungen, weil Sie versuchen, hier einen Vergleich herzustellen, auf welchen Parameter die EMA bei der Zulassung fokussiert hat.

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

**Frau Dr. Müller:** Nur noch einmal als Erklärung: Es ging nicht darum, dass man Werte für ganz kleine und Schulkinder direkt vergleicht, sondern jeweils im Vergleich zu den Normalwerten in der Alterskohorte. Das noch als Erklärung, weil das, glaube ich, missverstanden wurde, dass man praktisch für beide jeweils einen Vergleich zur Normalverteilung hat, und dann war die Frage: Könnte man dann schauen, wie sich das in den jeweiligen Gruppen im Vergleich zur Normalkohorte verhält. Das war die Fragestellung, nicht ein direkter Vergleich. Das ist klar.

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

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Es ist sicher über diese Perzentilenkurven, die es über das gesamte Kindesalter hinweg gibt, möglich, dass man Gewicht im Verhältnis zur Normalbevölkerung und auch den Längenverlauf zur Normalbevölkerung bestimmt, wo man gerade im Säuglingsalter noch viel schneller als im Erwachsenenalter sehen kann, wenn es da Veränderungen gibt, weil sehr früh eine viel schnellere Gewichtsentwicklung und Längenentwicklung stattfindet als später, wenn sich das alles insgesamt etwas verlangsamt. Man kann Gewicht im Verhältnis zur Normalperzentile zu KIGS-Daten aus Deutschland – – Man kann das auch mit der Länge machen. Das geht tatsächlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hammermann. – Ich habe jetzt noch einmal Herrn Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Zur Konkretisierung der Frage von Frau Müller: Ich habe hier so einen Vergleich über die verschiedenen Alterskohorten. Wenn wir die Normalisierung zur Normalbevölkerung, sei es jetzt von der Operationalisierung BMI oder zum Beispiel mit dem Gewicht nehmen – das haben wir über alle Kohorten –, dann sehen wir schon, dass sich der Z-Score zum Gewicht sehr ähnlich verhält. Zum Beispiel ist der Durchschnitt nach 24 Wochen bei den Sechs- bis Elfjährigen bei 0,3, und bei unserer Kohorte sind wir, glaube ich, bei 0,27, das heißt, wenn dieser Bezug zur Normalbevölkerung liegt, auch wenn wir es vielleicht nicht in den absoluten Ausmessungen vergleichen wollen und können. Was wir sehen, ist, dass die Effekte in allen Kohorten gleichgerichtet sind, nämlich hin zu einer Verbesserung des Gedeihens oder zumindest einer Körpergewichtszunahme, was deshalb wichtig ist, weil diese Kinder einen sehr hohen Energiebedarf haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Weitere Fragen? Frau Dr. Grell?

**Frau Dr. Grell:** Entschuldigung, das war ein Versehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war ein Versehen. Okay. – Dann habe ich niemanden mehr. Wenn jemand noch eine Frage stellen möchte, muss er jetzt die Hand heben. – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Danke, Herr Hecken. – Vielen Dank, meine Damen und Herren, für die heutige Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen: Wir haben die zystische Fibrose als seltene, lebensverkürzende, angeborene Multiorganerkrankung gehört. Hier haben wir direkt die körperlichen Funktionen, die bereits im Mutterleib geschädigt sind. Umso wichtiger ist es, wie auch die Experten klargemacht haben, möglichst frühzeitig zu beginnen. Das heißt, die Therapie unmittelbar anzusetzen, um die positiven und langfristigen Vorteile wie die bessere Pankreasfunktion, besseres Gedeihen, besseres Gewicht zu haben, insgesamt die Krankheitsprogression hinauszuziehen, zu verlangsamen und dass auch die Möglichkeit durch das Neugeborenen-Screening gegeben ist.

Ivacaftor hat seit acht Jahren die Zulassung, demzufolge die Wirksamkeit und Sicherheit. Wir haben das Thema der Möglichkeit des Evidenztransfers diskutiert, das bereits bei den Einjährigen getragen hat und jetzt aus unserer Sicht auch auf die Sechs- bis Elfmonatigen angewendet werden kann; denn wir sind davon überzeugt, je früher der Einsatz von Ivacaftor ist, desto besser kann die Krankheitsprogression verlangsamt und gerade im Säuglingsalter alle Vorteile und langfristigen Vorteile heraus-

gezogen werden. Insofern kann der Gesundheitszustand der Betroffenen langfristig positiv beeinflusst werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was eben besprochen wurde, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr