

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-555)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 11:00 Uhr bis 11:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Schmeding
Herr Dr. Patchev
Frau Dr. Kräss
Herr Ellis

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

Herr Kahnert
Frau Dr. Tyler-Weishaupt

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. (AGAM und DGP):**

Herr Dr. Schwarz
Herr Dr. Eickmeier

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

Herr Kopp
Herr Anton

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum zweiten Teil der Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel, jetzt über Ivacaftor als Monosubstanz zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Monaten bis unter 18 Jahre mit R117H-Mutation. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Vertex als pharmazeutischer Unternehmer, dann Herr Dr. Eickmeier, Arbeitsgemeinschaft der Ärzte und Ärztinnen im Mukoviszidose e. V., der vfa, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und BIO Deutschland.

Ich muss zunächst, obwohl wir weitgehende personelle Identität haben, die Anwesenheit feststellen, weil wir auch hier wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Schmeding, Herr Dr. Patchev, Frau Dr. Kräss und Herr Ellis, von den Klinikern Herr Dr. Schwarz, Charité – ich sehe ihn im Moment nicht, ist er noch da? – Herr Schwarz kam eben auch zu spät, wir beobachteten ihn, Herr Dr. Eickmeier, Arbeitsgemeinschaft Ärzte und Ärztinnen im Mukoviszidose e. V., Herr Kahnert für BIO Deutschland. Herr Kahnert, sind Sie noch da? – Ich sehe ihn nicht, dann gehen wir weiter. Frau Dr. Tyler-Weishaupt für BIO Deutschland – auch nicht –, Herr Dr. Kopp und Herr Anton vom BPI sowie Herr Werner und Herr Rasch vom vfa. Herrn Eickmeier sehe ich auch. Jetzt frage ich noch mal: Herr Dr. Schwarz? Auf dem Bild sehe ich ihn nicht; er ist noch nicht eingewählt. Wie gesagt, er wird mit Sicherheit wiederkommen.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen, die zur Dossierbewertung des IQWiG zu sagen sind, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Wir freuen uns, dass wir heute gemeinsam erneut über Ivacaftor und die zystische Fibrose sprechen. Ivacaftor wurde bereits vom G-BA in mehreren Anwendungsgebieten positiv bewertet, so unter anderem bei den erwachsenen Patienten bei der sogenannten R117H-Mutation. Heute sprechen wir nun über die Anwendungserweiterung, das heißt die gleiche Mutation, allerdings bei Patienten unter 18 Jahren.

Bevor wir thematisch in die Details einsteigen, würde ich gerne meine Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen. Herr Dr. Dr. Patchev, bitte.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Guten Tag, meine Damen und Herren, mein Name ist Alexander Patchev, ich bin Arzt und bei Vertex als Medical Director für die pädiatrischen Indikationserweiterungen, auch für Ivacaftor zuständig, und ich übergebe an Herrn Ellis, bitte.

Herr Ellis (Vertex): Guten Tag! Mein Name ist Ellis, ich bin Biostatistiker und der Verantwortliche für die Methodik des eingereichten Dossiers, und damit möchte ich virtuell an Frau Kräss weitergeben.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Ich bin im Market-Access-Team von Vertex und verantwortlich für das Dossier. Damit übergebe ich wieder an Frau Schmeding.

Frau Schmeding (Vertex): Vielen Dank. – Wie wir in der vorangegangenen Anhörung zu Tezacaftor-Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gehört haben, ist und bleibt der Schwerpunkt von Vertex die Behandlung der zystischen Fibrose, auch Mukoviszidose genannt bzw. öfters auch als CF abgekürzt.

Das heißt, Vertex verfolgt das Ziel, wirklich allen betroffenen Patienten eine kausale Therapie, eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen – und dies unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation und vom Alter. Wie schon gehört, ist die zystische Fibrose eine genetische und somit eine angeborene Multiorganerkrankung, die das Leben der Betroffenen aufgrund erheblicher Einschränkungen und dies bei verschiedenen Organsystemen verkürzt, so zum Beispiel eine eingeschränkte Lungenfunktion oder auch ein erhöhter Schweißchlorid. Dies ist bereits sehr früh präsent, verschlechtert sich stetig weiter im Leben. Dies gilt auch für die Patienten mit der sogenannten R117H-Mutation, das heißt, das Anwendungsgebiet, das wir heute diskutieren. Auch hier kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem starken Abfall der Lungenfunktion und zu weiteren multisystemischen Manifestationen, auch wenn diese bei dieser Population gegebenenfalls verzögert eintreten. Das mittlere Sterbealter aller CF-Patienten ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich reduziert.

So ist die Strategie von Vertex, präzise Arzneimittel zu entwickeln, die die zugrundeliegende Krankheitsursache adressieren. Das heißt, die sogenannte CFTR-Modulation sorgt dafür, dass das CFTR-Protein trotz einer vorliegenden Mutation, sei es eine R117H-Mutation oder auch eine andere, wieder funktioniert und somit die Krankheitssuppression gebremst werden kann und dies, je früher mit einer kausalen Therapie begonnen wird; denn je früher begonnen werden kann, desto größer ist die Chance, den Progress zu verlangsamen und den Gesundheitszustand stabil zu halten. Wie gesagt, ist es das Ziel, möglichst allen Patienten eine Therapie zur Verfügung stellen zu können. Insofern entwickelt Vertex seine Therapien kontinuierlich weiter, und zwar immer weiter zu immer jüngeren Patientenpopulationen und immer selteneren Mutationen. In Deutschland werden jedes Jahr circa 120 Säuglinge mit zystischer Fibrose geboren. Genau ein Patient davon hat in etwa eine R117H-Mutation. Dank des 2016 vom G-BA beschlossenen Neugeborenen Screenings können diese Patienten noch frühestmöglich therapiert werden.

Ivacaftor ist der erste zugelassene CFTR-Modulator. Er ist bereits seit über acht Jahren auf dem deutschen Markt verfügbar. Folglich wurde er sowohl in zahlreichen klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag getestet und hat seine Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt. Die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil sind dabei unabhängig von der zugrundeliegenden Situation. Heute liegt nun – und insofern besprechen wir es auch – die Zulassung für ein Anwendungsgebiet vor, das Patienten mit R117H-Mutation im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre umschließt. Auch hier flossen in den Zulassungsprozess sowohl klinische Studien als auch Daten aus dem Versorgungsalltag ein. Insbesondere der Parameter des Schweißchlorids hat dazu geführt, dass die EMA in der Verbesserung des Schweißchlorids eine deutliche Bestätigung des Wirkmechanismus der CFTR-Modulation sah. – Insofern bin ich mit meinen einführenden Worten am Ende und übergebe, wenn Sie gestatten, Herr Hecken, das Wort an Herr Dr. Patchev.

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

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich werde jetzt die folgenden drei Fragen ansprechen: Erstens. Sind die Patienten mit der R117H-Mutation anders als alle anderen Mukoviszidose-Patienten? Zweitens. Sind die Therapieziele, vor allem dieser frühen Intervention, bei den Patienten mit R117H anders als bei allen anderen Patienten mit Mukoviszidose? Drittens. Woraus ergibt sich der Zusatznutzen aus unserer Sicht für Ivacaftor bei Kindern mit R117H-Modulation?

Zu der ersten Frage: Sind diese Patienten mit R117H-Mutation anders als alle anderen Mukoviszidose-Patienten? Die Antwort lautet: Nein; denn Mukoviszidose ist Mukoviszidose, und es ist vor allem

eine klinische Diagnose, die anhand von Biomarkern bestätigt wird. Hier spielt vor allem die deutliche Erhöhung der Konzentration von Chloridionen im Schweiß eine wesentliche Rolle. Die R117H-Mutation resultiert aus einer gestörten Funktion des CFTR-Chloridionenkanals. Das heißt, dieser Kanal ist nicht nur verengt, sondern zeigt auch eine Gating-Störung. Das heißt, er befindet sich vermehrt in einem geschlossenen Zustand. Durch diese gestörte Funktion werden die Sekrete von exokrinen Drüsen zähflüssig, wodurch die Organe – das ist die Bauchspeicheldrüse, das ist die Lunge, das ist der Verdauungstrakt – in ihrer Funktion gestört und letztendlich über die Zeit dauerhaft geschädigt werden.

Dennoch – Sie haben es gehört – die R117H-Mutation gilt als Mutation mit sogenannter Restfunktion. Das heißt, der Kanal funktioniert noch bis zu einem gewissen Grad, und dadurch erscheint, wie es auch bei den anderen Restfunktionsmutationen der Fall ist, die Progression in der Erkrankung im Kindesalter als langsam. Aus diesem Grund wurden vor allem diese Patienten früher, bevor es ein flächendeckendes Neugeborenencreening gab, meist erst im Jugendlichen- oder sogar im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert, also dann, wenn bereits genug Schäden akkumuliert waren und die Patienten aufgrund von ungeklärten Lungenentzündungen, sinonasalen Problemen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen meist schon eine Odyssee von Arztbesuchen hinter sich hatten. Irgendwann kamen sie in ein CF-Zentrum, also zystisches Fibrose-Zentrum, und wurden dort diagnostiziert. Diese langsame Progression im Kindesalter darf nicht dazu führen, dass man diese R117H-Mutation als milde oder blande einstuft und sehenden Auges wartet, bis Unheil eintritt, um dann zu handeln. Gerade deshalb werden die Kinder mit dieser Mutation heute nach denselben Therapiestandards behandelt wie alle anderen Kinder mit Mukoviszidose.

Das bringt uns zu der zweiten Frage: Sind die Therapieziele der frühen Therapie bei Mukoviszidose bei diesen Patienten mit dieser speziellen R117H-Mutation anders als bei allen anderen Mukoviszidose-Patienten? Auch hier lautet die Antwort: Nein. Diese Patienten erhalten genauso Mukolytika, Inhalationen, Antibiotika, Physiotherapie. Diese Dinge macht man zum Beispiel, um die Lunge möglichst lange zu schützen, wohl wissend, dass keine dieser Interventionen das Fortschreiten der Erkrankung in der Lunge aufhält, geschweige denn die Manifestation in anderen Organen wie der Bauchspeicheldrüse adressiert. Das Therapieziel bei Mukoviszidose ist – und das ist völlig unabhängig vom Genotyp – das Verhindern von Schäden durch die Progression der Erkrankung. Somit ist es logisch und auch wichtig, die Behandlung mit Ivacaftor so früh wie möglich zu beginnen; denn das Therapieziel ist bei R117H das Gleiche wie zum Beispiel bei Patienten mit anderen Genmutationen, für die Ivacaftor neuerdings bereits ab dem vierten Lebensmonat zugelassen ist.

Sie müssen sich die Wirkung von Ivacaftor wie eine Art Holzkeil vorstellen, den man unter eine zufallende Tür steckt: Der Kanal wird durch die Bindung von Ivacaftor im offenen Zustand gehalten. Somit adressiert Ivacaftor also den zugrundeliegenden Krankheitsmechanismus in allen betroffenen Organen, nicht nur in der Lunge. Daraus leitet sich der therapeutische Zusatznutzen – die dritte Frage, die ich ansprechen will – von Ivacaftor bei Kindern mit R117H-Mutation ab. Gerade angesichts des progressiven Verlaufs der Erkrankung macht zusätzlich zu den von uns vorgelegten Daten bei Kindern mit R117H auch ein Evidenztransfer in diesem Kontext Sinn, und die Zulassungsbehörde hat diesen anerkannt, und zwar aus folgenden Gründen: Bei Erwachsenen sehen wir unter der Ivacaftor-Behandlung in Bezug auf Lungenfunktion und Lebensqualität deutliche Verbesserungen. Bei Kindern sowie bei Erwachsenen sehen wir gleichgerichtete, deutliche und signifikante Senkungen des Schweißchlorids, eben dieses Parameters, der die Wirksamkeit am CFTR-Kanal belegt und vom Alter der Patienten völlig unabhängig ist. Es handelt sich also um das gleiche Wirkprinzip bei gleicher zugrundeliegender Mutation und entsprechend gleicher Pathobiochemie, nur dass wir hier zu einem früheren Zeitpunkt der Progression hineinschauen.

Wir wissen, wohin diese Patienten steuern, wenn wir den zugrundeliegenden Defekt nicht adressieren, die Funktion des Kanals nicht verbessern und somit die Progression nicht bremsen; denn ohne Ivacaftor im Kindesalter werden bei diesen Patienten Schäden akkumulieren und unweigerlich im weiteren Verlauf der Erkrankung zu deutlichen Lungenschäden führen. Wenn ein gewisser Punkt der Schäden erreicht ist, beginnt ein deutlicher Abfall der Lungenfunktion, und dieser ist dann genauso schnell, also mit der gleichen Dynamik und Geschwindigkeit, wie bei den Patienten mit den sogenannten schweren Mutationen, die Sie heute schon gehört haben, die F508del-Mutation. Diese Kurven laufen dann parallel. Die Lunge vernarbt. Auch diese Patienten sind zunehmend eingeschränkt, sie haben Exazerbationen, sie haben Verdauungsprobleme, und auch die R117H-Patienten sterben deutlich früher als die Allgemeinbevölkerung, im Median um die 50 Jahre.

Für den Evidenztransfer ist auch das Sicherheitsprofil wichtig, und das Sicherheitsprofil von Ivacaftor ist unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation. Das heißt, wir können jetzt aus Erfahrungen schöpfen. In der Zwischenzeit ist das Sicherheitsprofil von Ivacaftor sowohl als Monotherapie als auch als Bestandteil aller verfügbaren CFTR-Modulatoren bestens beschrieben, auch bei ganz kleinen Patienten mit Mukoviszidose. Hier liegt, wie schon gesagt, seit letzter Woche eine Zulassung ab dem vierten Lebensmonat vor, und im April haben wir uns über die Therapie ab dem sechsten Lebensmonat unterhalten. Das Bremsen der Progression ist der größte Zusatznutzen von Ivacaftor, auch bei Kindern mit Mukoviszidose und bei Kindern mit R117H. Es ist der gleiche wie bei den Säuglingen und Kleinkindern mit Genmutation; denn letztendlich ist Mukoviszidose Mukoviszidose.

Meine Damen und Herren, wir haben heute die Möglichkeit, die Cassandra-Rufe, wenn man so will, nicht nur zu hören, sondern frühzeitig zu reagieren und müssen nicht erst warten, bis den Patienten Unheil widerfährt, bevor wir anfangen zu therapieren. Wir haben heute schon die Möglichkeit, einen hochwirksamen CFTR-Modulator zu geben und so die Progression der Erkrankung zu bremsen, um den Patienten ein möglichst langes und normales Leben zu ermöglichen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Patchev, Frau Schmeding. – Ich möchte bei dem anknüpfen, was Sie gesagt haben, Herr Dr. Patchev. Frage an die Kliniker, namentlich an Herrn Dr. Eickmeier – Herr Schwarz ist, glaube ich, noch immer nicht im Chat –: Herr Eickmeier, erste Frage: Gibt es Besonderheiten im Verlauf der Erkrankung einschließlich der Symptomatik bei Patienten wie Vorliegen einer R117H-Mutation in dem hier zu Rede stehenden Alter im Vergleich zu erwachsenen Patienten in dieser Mutation? Herr Patchev war darauf indirekt eingegangen.

Die zweite Frage, auch das war gerade Gegenstand des Wortbeitrages von Herrn Patchev: In der vom pU vorgelegten RCT haben wir im Ivacaftor-Arm für die Kinder ab sechs Jahre und Jugendliche keine signifikanten Veränderungen patientenrelevanter Endpunkte gegenüber BSC gesehen. Ist in diesem Alter bei Vorliegen einer R117H-Mutation überhaupt mit solchen Manifestationen der Erkrankung zu rechnen, sodass es Unterschiede geben könnte, die in klinischen Studien gezeigt werden? Herr Patchev hat gesagt, wir sind in der Situation, dass wir nicht abwarten müssen, bis es zu massiven Manifestationen der Erkrankung kommt, sondern wir könnten relativ früh im Progress und sonstige Dinge vermeiden. Wie sieht das praktisch in der Verlaufsbeurteilung aus? Vielleicht können Sie ein paar Takte dazu sagen, Herr Dr. Eickmeier.

Herr Dr. Eickmeier (AGAM und DGP): Vielen Dank für die Einladung. Ich freue mich, heute hier dabei zu sein. – Ich bin Oberarzt am Universitätsklinikum Frankfurt, Pädiatrie, und in der Tat sehe ich viele Patienten mit Mukoviszidose. Wir haben über 250 Patienten, das ist wirklich ein großes Zentrum. Ich bin Mitglied im Vorstand der Ärztegemeinschaft Mukoviszidose und auch im Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose.

Ich kann Herrn Patchev nur beipflichten, Patienten mit Mukoviszidose, je genauer wir hinschauen, desto mehr finden wir. Das finden wir vielleicht nicht in Bezug auf die Lungenfunktion. Wenn man eine Lungenfunktion bei einem Vierjährigen macht, der nicht drei oder sechs Sekunden ausatmet, dann übersehen wir viele Pathologien. Aber wir haben gelernt, besonders auch die Arbeitsgruppe von Marcus Meinhardt, und dass in den letzten Jahren sehr schön vorangetrieben: Je genauer man mit MRT, mit Gasauswaschmethoden hinschaut, desto mehr sehen wir bei unseren Patienten und auch bei den Patienten mit R117H. Also, man kann nicht sagen, das ist eine niedrig maligne Mutation; da finden wir keine Veränderung, besonders auch vor dem Hintergrund, weil sich nicht alles im Rahmen dieser Mutationen abspielt. Die Mutation ist nur ein Faktor, Umweltfaktoren, wo unsere Patienten leben, aber auch epigenetische Faktoren sind besonders entscheidend.

In der klinischen Routine kann ich sagen: R117H ist sicherlich nicht die Masse meiner Patienten, von den 250 Patienten betreue ich jetzt drei Patienten mit R117H. Da ist ein junger Patient mit sieben Jahren dabei, der häufig pulmonale Exazerbationen hatte, der sich häufig im Jahr verschlechtert hat und verschleimten Husten gehabt hat. Wir haben dann einen Antrag an die Krankenkasse gestellt, es ging über den MDK, die haben das probeweise genehmigt. Seitdem er das Medikament bekommt, hat er keine pulmonalen Exazerbationen mehr. Das heißt, Ivacaftor Kalydeco korrigiert wirklich diesen Defekt. Das ist ein Patient, der R117H hat. Wenn man genau hinschaut, hat er einen Migrationshintergrund. Er kommt mit seiner Familie aus Irland und hat eine zweite Mutation auf dem gleichen Allel mit 5C. Das bedingt natürlich, dass er mit seiner R117H-Mutation auch schwerer krank ist.

Aber es gibt auch Patienten, die auf dem zweiten Allel nicht 5C haben. Die werden vielleicht etwas älter und haben dann ihren Pseudomonas, und das ist genau das, was Herr Patchev gesagt hat: Das wollen wir verhindern. Wir wollen Folgebehandlungen verhindern. Wir wollen die Schäden verhindern. Wenn Sie solche Schäden verhindern wollen, müssen Sie eine gute Therapie im frühesten Kindesalter betreiben, und da sind für mich die sechs Jahre schon fast zu spät. Wir wissen, dass Entzündungen und Chloridstörungen bereits in den ersten Lebensmonaten zu einer nachfolgenden Entzündungsreaktion führen und dort eine Schädigung setzen. Von der klinischen Erfahrung her von meinen Patienten, besonders von dem einen Patienten, würde ich sagen, dass die Patienten sehr von der Therapie profitieren. Wenn ich meine Kollegen in Deutschland frage, die vereinzelt Patienten mit R117H haben, und gerade auch die Erwachsenen-Mediziner, Herr Sutharsan in Bochum, der einen schönen Fallbericht gemacht hat und von einem 45 Jahre alten Patienten schreibt, der richtig, richtig krank war, dann würde ich sagen: Je früher wir die Therapie einleiten, desto besser. Dass Ivacaftor bei R117H wirkt, sehen wir in der klinischen Routine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eickmeier. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Sie haben gerade das Alter von sechs Jahren genannt, für Sie wären sechs Jahre sogar zu spät. Das heißt, das Medikament ist jetzt sogar ab sechs Monaten zugelassen. Ist das der Bereich, ab wann Sie bei dieser R117H-Mutation therapieren würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eickmeier.

Herr Dr. Eickmeier (AGAM und DGP): Im Einzelfall schon, wenn man hinschaut und Veränderungen sieht. Sie sehen die Veränderungen im Schweißtest. Das heißt, Sie haben eine Chloridsekretionsstörung und können davon ausgehen, dass sich das auch in den Atemwegen niederschlägt. Es mag sein, dass man genügend Restfunktion hat und problemlos bis ins hohe Erwachsenenalter kommt.

Das können Sie aber nicht wissen. Da kommt im Winter ein Virusinfekt, eine schwere Influenza-Grippe, das Kind liegt beatmet auf Station und dann summieren sich die Effekte. Dann haben Sie praktisch eine Chloridsekretionsstörung, zusätzlich diesen schweren Virusinfekt, und dann kommen Sie aus diesem Kreislauf – Entzündung und Infektion – nicht mehr heraus. Deshalb bin ich der Meinung, man muss sehr wohl sehr früh behandeln. Man muss das im Einzelfall als Arzt entscheiden. Ich will Ihnen nicht vorenthalten, dass ich mir durchaus bei einigen Patienten, bei denen vielleicht nichts zu finden ist, Lung Clearance-Index, MRT, die keine gehäufte Infektanfälligkeit haben, auf der anderen Seite auch einmal die Nebenwirkungen des Medikamentes anschau und mit den Eltern besprechen muss: Will ich dieses Medikament wirklich einsetzen? Aber zumindest möchte ich als Arzt die Möglichkeit haben, wenn ich es für indiziert halte, dieses Medikament zu verschreiben, weil es effektiv wirkt. Das ist, glaube ich, schon hinreichend gezeigt worden, wobei es schwierig ist, das für die Altersklasse der Säuglinge und Kleinkinder zu zeigen, weil wir keine sehr guten Auslesemethoden haben, Lungenfunktion geht nicht. Eine Studie mit pulmonalen Exazerbationen in der Altersklasse bei den wenigen Patienten zu machen, ist nicht möglich. Deshalb ist man auf solche Einzelreporte, Case Reports, sicher angewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, ich hätte sonst aber noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, falls sich nicht jemand anderes vor mir gemeldet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Bickel.

Frau Bickel: Wenn ich das Dossier und die Nutzenbewertung richtig verstanden habe, gibt es direkt vergleichende Studiendaten aus der Studie 110 zwischen sechs und 18 Jahren. Das ist dieselbe Studie, die Sie für die Erwachsenen vorgelegt haben. Das ist die 110er-Studie, nur jetzt eine andere Alterskohorte. Da die Frage: Sind diese Studiendaten erst jetzt fertig geworden, oder warum ist das nicht damals schon zur Zulassung mit eingereicht worden? Damals gab es schon die Zulassung ab 18 Jahre. Also, warum ist die Zulassung jetzt verzögert für die ab sechs Monate? Dann die Frage: Gibt es Daten zwischen sechs Monaten und sechs Jahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer macht das? – Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Dann fange ich kurz an, und zwar: Die 110er-Daten lagen bereits bei der Erstzulassung vor. Wenn man sich aber die Stichprobengröße anschaut, erkennt man, dass die Mehrzahl der Patienten ein höheres Alter hat. Insofern waren zum damaligen Zeitpunkt aus der Sicht von Vertex die klinischen Daten noch nicht in genügender Form vorhanden, als dass wir damals die Zulassung für die Patienten ab 18 Jahren eingereicht haben. Wie wir schon in der vorherigen Anhörung und auch jetzt wieder gehört haben, konnten in der Zwischenzeit sehr viele Daten, weitere Daten generiert werden. Das gilt sowohl für den klinischen Alltag als auch für den Versorgungsalltag, und insofern hat es viel Diskussion auch mit den Zulassungsbehörden gegeben. Insofern hat man basierend auf einem jetzt größeren Datensatz die Zulassung für die unter 18-Jährigen angestrebt und entsprechend bekommen. Vielleicht ergänzend: Seit letzter Woche liegt die Zulassung für die Patienten bereits ab vier Monaten vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmeding. – Jetzt zum zweiten Teil, nämlich der Frage: Gibt es Daten für die Gruppe vier Monate respektive sechs Monate? Frau Bickel hat ge-

sagt bis unter sechs Jahre. – Herr Patchev hat sich gemeldet. Als Erstes Herr Dr. Patchev und als Nächstes Herr Ellis zu dieser Frage. – Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Zu der zweiten Frage: Es liegen Daten aus einer Beobachtungsstudie vor, die von der FDA mandatiert wurde, als das Medikament ab zwei Jahren in den USA zugelassen wurde. Anhand dieser Daten aus der 110er-Studie wurde von der FDA diese Beobachtungsstudie, die 122er-Studie, mandatiert. Zu dem Zeitpunkt konnte man in der Beobachtungsstudie kein direkt vergleichendes Design machen. Da hat man sich die letzten drei Jahre angeschaut, bevor die Kinder mit der Therapie begonnen haben, und die drei Jahre danach. Da haben wir die Patienten ab zwei Jahren. Für Patienten zwischen sechs Monaten und kleiner zwei Jahre liegen keine systematisch gesammelten Daten vor. Diese sind aus unserer Sicht nicht zwingend notwendig, weil wir bereits mit den vorgelegten Daten und dem, was wir von den Klinikern gehört haben, und zum ersten Mal einen Zusatznutzen auf eine junge Population übertragen können, weil wir wissen, dass das Medikament an dem zugrundeliegenden Defekt kausal wirkt und wir, wenn wir früh genug anfangen, die Möglichkeit haben, die Schäden zu vermeiden. Das sehen wir teilweise in den Daten aus der Beobachtungsstudie, wo zum Beispiel die Lungenfunktion stabil bleibt, wo die Kinder dann weniger Exazerbationen haben. Sie haben zwar per se weniger in der aktuellen Situation, also junges Alter und diese vermeintlich langsam progredierende Mutation, aber es sind trotzdem eindeutig weniger Exazerbationen. Von daher denken wir, auch angesichts dessen, was Frau Schmeding gesagt hat, dass wir eine Zulassung bei zwei anderen Mutationen, aber Kinder mit Mukoviszidose – – Weil wir das Sicherheitsprofil aus diesen Studien und auch aus dem Versorgungsalltag sehr gut kennen, ist es möglich und angebracht – das hat die EMA dann auch getan – quasi zu extrapolieren und auf die Patienten auch unter zwei Jahren zu extrapolieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Patchev. – Herr Ellis hat seine Wortmeldung zurückgenommen. Dann wäre Frau Biester, IQWiG, dran. Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Vielen Dank. – Ich würde es gern ein wenig sortieren, weil für mich jetzt so viel in einen Topf geschmissen wird. Die ganze Zeit wurde sich darauf bezogen, dass man möglichst früh anfangen muss, zu behandeln. Das kann ich nachvollziehen. Ich finde es persönlich sehr gut, dass es Medikamente gibt, die bei Kindern zugelassen sind. Ich würde es dennoch gerne trennen: Zulassung und früher Behandlungsbeginn und das Ziel, warum wir hier sitzen. Wir sitzen hier wegen der Zusatznutzenbewertung. Dass früh begonnen werden muss, zu behandeln oder dass es hilfreich ist, wie Herr Eickmeier das beschrieben hat, Alternativen zur Therapie zu haben, ist heute hier nicht das Thema. Mir sind zwei, drei Aussagen ein wenig zu einfach: Mukoviszidose ist Mukoviszidose, das finde ich wirklich zu vereinfacht aus allem, was wir in den Anhörungen bisher gehört haben. Ich finde auch die Aussage nicht adäquat, dass vergleichende Daten nicht benötigt werden, weil das alles kausal wirkt. Auch Kinder haben ein Anrecht auf gescheite Daten und Studien. Wie Herr Eickmeier beschrieben hat, braucht er scheinbar – und das kann ich sehr gut nachvollziehen – genau diese Informationen, um in die Abwägung zu gehen: Gibt man jemandem ein Medikament oder das andere Medikament? Welche Nebenwirkungen sind davon betroffen? Dass die Kinder und ältere Personen in unterschiedlichen Krankheitsstadien sind, kann sich genau darauf auswirken, welche Nebenwirkungen auftreten und welche Art von Zusatznutzen zu Vergleichsbehandlungen auftritt. Deshalb muss man das untersuchen.

Ich würde gerne auf die vom pU vorgelegten Daten zu sprechen kommen, die bisher in den Ausführungen keine Rolle gespielt haben. Es ist eine Studie vorgelegt worden, die wir schon in anderen Verfahren für Erwachsene herangezogen haben, die im Mittel circa 40 Jahre alt waren, also deutlich älter

als die Kinder, um die es jetzt geht. Wir haben uns die Daten angeschaut und sehen bei den Erwachsenen und den Kindern gegenläufige Effekte, auch statistisch signifikant und auch beim FEV1, der vom Hersteller und in anderen Anhörungen immer herangezogen wird. Es ist datengestützt, dass die Kinder und die Erwachsenen scheinbar unterschiedlich reagieren. Vielleicht kann sich der pU hierzu äußern, wie er das einordnet. Dazu habe ich noch nichts gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ellis bitte vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Ellis (Vertex): Guten Tag! – Das waren jetzt einige Fragen. Was den Therapieeffekt in den Beobachtungsstudien angeht, können wir den nicht zeigen; das sind keine vergleichenden Daten, und deshalb sagen wir, dass wir schon wissen, dass Ivacaftor bei den Erwachsenen wirkt. Das ist das Entscheidende. Was wir hier im Prinzip sehen, ist, dass es bei dieser Mutation anhand dieser Daten nicht anders aussieht als bei den anderen Mutationen. Das ist das Entscheidende an den Daten.

Zu Ihrer zweiten Frage: Sie haben das forcierte 1-Sekunden-Volumen bei den Kindern angesprochen. Zunächst einmal ist das Ergebnis nicht klinisch relevant, was wir da sehen. Das ist übrigens anders als bei den erwachsenen Patienten in derselben Studie, wo wir bei der Lungenfunktion einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Ivacaftor gesehen haben. Was die Kinder angeht, sollte man das aus statistischer Sicht nicht überbewerten, weil das ein isoliertes Ergebnis ist. Wir wissen, dass, auch wenn kein Effekt vorliegt, in 5 Prozent der Fälle entsprechende p-Werte vorliegen. Das ist einfach eine statistische Notwendigkeit. Das heißt, man muss da immer vorsichtig sein und hinterfragen: Ist das Ergebnis biologisch plausibel, ist es medizinisch plausibel? Und das ist es nicht. Insbesondere wissen wir, dass das forcierte 1-Sekunden-Volumen bei Kindern mit zystischer Fibrose eigentlich keine besondere Aussagekraft hat, weil der Parameter nicht sensitiv genug ist, um die Schädigung der Lunge im frühen Krankheitsstadium feststellen zu können. Insofern sollten wir das, was Sie ansprechen, nicht als echten Effekt betrachten, sondern eher als zufällige Schwankung, die noch dazu im irrelevanten Bereich liegt. Ich will nur sagen: Trotzdem heißt das aber nicht, dass bei den Kindern noch keine Schäden der Lunge vorliegen. Wir können die nur anhand des Lungenvolumens noch nicht erkennen. Aber die treten durchaus schon in so frühen Jahren auf. Das ist einer der Gründe, warum es so wichtig ist, dem frühzeitig mit einer kausalen Therapie entgegenzuwirken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ellis. – Frau Biester, ist damit Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Biester: Nein, beantwortet ist sie nicht. Ich finde, dass Herr Ellis eher drumherum geredet und sich nicht wirklich zu den gegenläufigen Effekten geäußert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb frage ich noch einmal.

Frau Biester: Genau. – Ich finde es verwunderlich, dass Sie den FEV1 auf einmal doch nicht für so relevant halten. In anderen Anhörungen haben wir das von Ihnen anders gehört. Nein, das löst sich für mich nicht auf. Dass Ivacaftor wirkt, ist eine Frage, die die Zulassung zu beantworten hat; das ist nicht das, warum wir hier sitzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt noch mal Frau Schmeding und Herrn Patchev dazu. – Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Was ich ergänzen oder klarstellen wollte, ist, dass wir auch das Thema Evidenztransfer anführen, aber nichtsdestotrotz – und ich denke, das ist hervorzuheben –, dass wir für die sehr jungen Patienten und für die Patienten bis zu vier Monaten Daten generieren, das heißt, wir sammeln hier ganz klar Daten. Was aber nicht vergessen werden darf, ist, dass wir von einer seltenen Erkrankung sprechen, und wie ich vorhin ausführte, dass im Schnitt ein Patient mit einer R117H-Mutation oder ein Säugling zur Welt kommt, das heißt, dass hier eine Grundlage da sein muss, auf der wir Daten generieren können. Auch nicht vergessen werden darf, dass wir von einem Krankheitskontinuum sprechen. Das heißt, damit erklärt sich, je früher therapiert werden kann, desto besser kann die Krankheitssuppression verlangsamt werden. Ich denke, es ist ganz wichtig, das zu berücksichtigen. Natürlich sind die Schäden in den jungen Jahren noch nicht so da, dass man sie nicht so messen kann bzw. die Symptome, die sich daraus entwickeln. Aber der Organschaden ist durch die angeborene Erkrankung auf jeden Fall präsent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmeding. – Frau Biester dazu und dann Herr Patchev.

Frau Biester: Vielen Dank. – Frau Schmeding, weil Sie meinten, dass Sie Daten sammeln auch bei den sehr kleinen Kindern: Sind das vergleichende Daten oder sind das Daten, wo wir dann eigentlich wieder vor dem gleichen Problem stehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Da die Sicherheit, insbesondere bei den kleinen Patienten im Fokus ist, weil wir davon ausgehen können, dass Sicherheit und Wirksamkeit entsprechend mutationsunabhängig bzw. altersunabhängig sind, sind hier hauptsächlich die Sicherheitsdaten im Fokus. Insofern sprechen wir von einer ... (akustisch unverständlich).

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Ich wollte noch auf die Anmerkung von Frau Biester bezüglich des FEV1 eingehen. Wir haben hier schon oft besprochen, dass der FEV1 ein Parameter ist, der eher die Obstruktion in den kleineren Atemwegen reflektiert. Entgegen ist die Mukoviszidose eine Erkrankung, die in den Lungenbläschen, also in den feinsten Atemwegen beginnt. Dementsprechend dauert es eine gewisse Zeit. Man muss genug Schaden akkumulieren, bis der FEV1-Test sensitiv genug wird, um sinnvolle Ergebnisse zu zeigen. Wir haben deshalb in diesem Rahmen schon einen anderen Parameter diskutiert, den Lung Clearance-Index, also den Atemauswaschtest, den Herr Eickmeier genannt hat. Vor allem für die Gruppe der Sechs- bis Elfjährigen und der Zwei- bis Fünfjährigen ist das der Test, mit dem man diese frühen Veränderungen in der Lunge, was die Funktion angeht, nachweisen kann, und eben Bildgebung. Der FEV1 ist in dieser Altersstufe bzw. bei Patienten, die noch nicht so deutlich erkrankt sind, nicht sensitiv genug. Wenn Sie sich die Baseline dieser Patienten anschauen – das ist das Tückische an dem Ganzen –: Die sind alle im hochnormalen Bereich. Die schwanken alle zwischen 85 und 120, was den FEV1 als Prozent vom Soll angeht. Das heißt, die wirken in der Spirometrie gesund und sind es trotzdem nicht. Wenn Sie sich die Anamnesedaten dieser Patienten in der Studie anschauen, die haben in der Anamnese alle eine CF-Lungenerkrankung. Die haben teilweise Exazerbationen und all diese Dinge, die Herr Eickmeier aufgezählt hat.

Ich will nur sagen: Wir haben nicht gesagt, der FEV1 ist schlecht, sondern der FEV1 ist in dieser Konstellation, in der wir jetzt sind, nicht sensitiv genug. Ich kann schon antizipieren, welche Frage als Nächstes kommt: Warum haben wir den LCI nicht? Diese Studie ist aus dem Jahr 2012. Zu dem Zeit-

punkt war der LCI in dem Setting, das zulassungsrelevant hätte sein können, nicht validiert und akzeptiert genug. Das kam erst später. Das erste Mal haben wir das im Kontext Orkambi diskutiert. Deshalb liegen uns leider LCI-Daten nicht vor. Wir sagen nicht, FEV1 ist schlecht, sondern FEV1 ist in dieser speziellen Situation, in der wir sind, einfach nicht sensitiv genug. Deshalb müssen wir auf andere Dinge ausweichen, wie zum Beispiel Schweißchlorid, wo wir wie bei den Erwachsenen einen sehr deutlichen und sehr signifikanten Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der CFTR-Funktion, hinsichtlich kausaler Wirksamkeit zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

Frau Biester: Ich glaube nicht, dass das jetzt weiterführt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. – PatV? Bänke? Keine. – Wenn es keine Fragen mehr gibt, würde ich dem pU die Möglichkeit geben, genau wie eben die letzten 45 Minuten aus seiner Sicht zusammenzufassen, und dann können wir die Anhörung beenden. Das macht wieder Frau Schmeding. Bitte schön, Frau Schmeding, Sie haben das Wort.

Frau Schmeding (Vertex): Vielen Dank. – Ich möchte kurz zusammenfassen, was wir gehört haben. Ich glaube, es ist wichtig, noch einmal zu betonen, dass wir von einer angeborenen Erkrankung sprechen, die lebensverkürzend ist und verschiedene Organe des Körpers betrifft. Das heißt diese körperlichen Funktionen der Patienten sind bereits im Mutterleib eingeschränkt und das unabhängig von der Mutation. Sie verschlechtern sich immer weiter, folglich ist das mittlere Sterbealter dieser Patienten gegenüber der allgemeinen Bevölkerung deutlich verringert. Umso wichtiger ist es – und das ist das Ziel der Therapie –, frühestmöglich zu Beginn, diese Krankheitsprogression zu bremsen. Da setzen die CFTR-Modulatoren an. Wir haben sowohl von Ivacaftor als auch von Tezacaftor-Ivacaftor gehört, die beide bereits sehr lange auf dem Markt verfügbar sind und eindrucksvolle positive Ergebnisse sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit gezeigt haben, und das unabhängig von der Mutation und der Altersgruppe. Von daher sind wir davon überzeugt, dass der Einsatz der Kausalwirkung der CFTR-Modulatoren möglichst früh im Leben aller CF-Patienten dazu beitragen kann, die Krankheitsprogression zu bremsen, damit den Gesundheitszustand stabil zu halten, um entsprechend langfristig im Gesundheitszustand die Lebensqualität zu verbessern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmeding. – Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden und unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Dann beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:45 Uhr