

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (D-552 + D-553)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 10:02 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Schmeding
Herr Dr. Bönisch
Herr Petry
Frau Böhm

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

Herr Kahnert
Frau Dr. Tyler-Weishaupt

Angemeldeter Teilnehmer der **Universitätsmedizin Essen:**

Herr Dr. Sutharsan

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

Herr Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmer des **Mukoviszidose-Zentrums München-West:**

Herr Prof. Fischer

Angemeldete Teilnehmerin der **Universitätsmedizin Mainz:**

Frau Dr. Poplawska

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

Frau Dr. Hammermann

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: 10:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder den Tag der mündlichen Anhörungen. Wir beginnen mit der mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur Neubewertung von Tezacaftor-Ivacaftor nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze, Anwendungsgebiet zystische Fibrose, hier zwei Dossiers, zum einen die Dossier-Nummer D-552 für die homozygot F508del Mutation und zum anderen D-553 für die heterozygot F508del Mutation geeigneten Patienten, die eine weitere Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Beide Dossiers sind vom IQWiG mit Datum vom 29. September 2020 bewertet worden. Diese Bewertung ist Ihnen bekannt, und zu diesen Bewertungen haben Stellung genommen zum einen Vertex als pharmazeutischer Unternehmer, als Kliniker Herr Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin in Essen, Herr Professor Fischer vom Mukoviszidose-Zentrum München-West, von den Fachgesellschaften Herr Dr. Schwarz für die DGP und Frau Dr. Hammermann für die GPP, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, BIO Deutschland e. V. und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst den Formalien Genüge tun, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen und diese Anhörung aufgezeichnet wird. Ich muss die Anwesenheit feststellen. Für die Firma Vertex als pharmazeutischer Unternehmer müssten anwesend sein: Frau Schmeding, Herr Dr. Bönisch, Herr Petry und Frau Böhm, von den Klinikern Herr Dr. Sutharsan aus Essen, Herr Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte und Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. – Herr Schwarz fehlt noch –, dann Herr Professor Fischer vom Mukoviszidose-Zentrum München – er hat abgesagt –, Frau Dr. Hammermann, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weishaupt für BIO Deutschland, Herr Kopp und Herr Anton für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu den Dossierbewertungen des IQWiG auszuführen, und dann werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer tun? – Herr Petry, bitte schön.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Mein Name ist Dennis Petry, ich bin bei Vertex im Market Access tätig und verantwortlich für die Dossiererstellung. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut über Tezacaftor-Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor sprechen zu dürfen. Tezacaftor-Ivacaftor wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits positiv beschieden und wird nun, wie bereits erwähnt, nach Überschreiten der Umsatzgrenze für Arzneimittel für seltene Erkrankungen erneut bewertet.

Ich möchte Ihnen kurz die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw. dem derzeitigen Format geschuldet diese gerne selbst vorstellen lassen. – Frau Schmeding.

Frau Schmeding (Vertex): Annette Schmeding ist mein Name, und ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access und übergebe das Wort an Herrn Dr. Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Clemens Bönisch, leitender Direktor der Medizin in Deutschland und zuständig unter anderem für Tezacaftor-Ivacaftor. – Frau Böhm.

Frau Böhm (Vertex): Ich heiße Doris Böhm; ich habe das Vertex-Team bei der Erstellung der Module IV der Dossiers unterstützt und bin heute für Fragen der Methodik und Statistik hier und würde den Ball gern an Dennis Petry zurückspielen.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank. – Der Schwerpunkt von Vertex ist, wie Sie wissen, die zystische Fibrose, von uns intern häufig mit CF häufig abgekürzt, in Deutschland vor allem als Mukoviszidose bekannt. Hier forschen wir schon seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen betroffenen Menschen eine kausale Therapie, das heißt, eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen – und das unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation und dem Alter. Die zystische Fibrose ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung, sehr schleimfällig dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie die Bauchspeicheldrüse, der Magen-Darm-Trakt, die Leber- und Gallenwege, die Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Das mittlere Sterbealter liegt in Deutschland bei derzeit lediglich circa 33 Jahren. Eine durch den Schleim eingeschränkte Lungenfunktion können Sie sich insbesondere so vorstellen, wie wenn Sie durch einen Strohhalm atmen, der über die Zeit, also den Krankheitsverlauf, immer dünner wird.

Die Ursache der Mukoviszidose ist ein Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Die Strategie von Vertex ist es nun, präzise, hochinnovative Arzneimittel zu entwickeln, die die zugrundeliegende Krankheitsursache adressieren und spezifisch diesen Fehler im CFTR-Protein korrigieren. Wir nennen das CFTR-Modulation. Die CFTR-Modulation sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder funktioniert und somit die Krankheitsprogression gebremst werden kann. Tezacaftor-Ivacaftor ist der dritte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator. Er ist seit November 2018 für Patienten ab zwölf Jahre in Deutschland verfügbar und wurde bereits im Mai 2019 vom G-BA erstmalig bewertet, damals noch unter den besonderen Bedingungen für Arzneimittel für seltene Leiden. Auf dieser Basis hat der G-BA zum damaligen Zeitpunkt bereits einen Zusatznutzen attestiert und auch quantifiziert, und zwar einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten im Anwendungsgebiet A, also die Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, sowie einen geringen Zusatznutzen für die Patienten im Anwendungsgebiet B, also Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel noch eine Restfunktionsmutation aufweisen.

Heute besprechen wir mit Ihnen die Wiedereinreichung nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Arzneimittel für seltene Leiden. Den Großteil der vorgelegten Evidenz kennen Sie schon. Bei den homozygoten Patienten handelt es sich um einen indirekten Vergleich gegen die zVT, einen anderen CFTR-Modulator, auf der Basis einer 24-wöchigen Studie. Bei den Patienten mit Restfunktionsmutation handelt es sich um die achtwöchige Zulassungsstudie. Für beiden Patientengruppen haben wir darüber hinaus Langzeitsicherheitsdaten über 96 Wochen vorgelegt. Für die Patienten mit Restfunktionsmutation hat das IQWiG schon in der Vergangenheit die kurze Studiendauer der Zulassungsstudie von acht Wochen angemerkt. Daher haben wir nun weitere ergänzende Analysen durchgeführt, die die positiven Ergebnisse der homozygoten Patienten auf die Patienten mit Restfunktionsmutation übertragen und somit den positiven Effekt auch in dieser Patientengruppe bestärken; denn, so unsere Überzeugung: Mukoviszidose ist Mukoviszidose, und somit sind die Ergebnisse für beide Patientengruppen relevant und auch aussagekräftig.

Zu den weiteren Details zu den einzelnen Anwendungsgebieten übergebe ich, wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, gern an meinen Kollegen, Herrn Dr. Bönisch, der Ihnen diese im Detail erläutern wird.

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mukoviszidose ist eine angeborene schwere, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe, aber die Haupttodesursache ist die Lungenbeteiligung. Acht von zehn der Betroffenen sterben daran. Die Ursache der Mukoviszidose sind Mutationen im CFTR-Gen. Das CFTR-Gen kodiert für einen Chloridkanal und ist essenziell für eine flüssige mobile Schleimschicht, beispielsweise in der Lunge. Diese Schleimschicht in der Lunge ist wiederum notwendig, um die Keimlast, also die Menge pathogener Krankheitserreger in der Lunge, zu reduzieren und somit Infekte zu vermeiden. Mutationen führen dazu, dass weniger oder kein CFTR-Protein gemacht wird bzw. dass es in der Funktion eingeschränkt ist – bis hin zum kompletten Defekt.

Wie wirkt Tezacaftor-Ivacaftor? Wie verbessert es die CFTR-Funktion? Beide Komponenten binden direkt an das CFTR-Protein, setzen also kausal an der Krankheitsursache an. Zunächst bindet Tezacaftor und erhöht die Menge an CFTR an der Zelloberfläche am Bestimmungsort und danach bindet Ivacaftor und verbessert zudem die Funktion. Wie wir bereits gehört haben, haben wir heute zwei Anwendungsgebiete, und im ersten Anwendungsgebiet bei den homozygoten Patienten haben wir eine neue, mit Vorteilen versehene kausale Therapieoption. Im indirekten Vergleich mit der zVT, einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor-Ivacaftor, sehen wir insgesamt eine sehr ähnliche Wirksamkeit. Wir sehen Vorteile bei Tezacaftor-Ivacaftor bei der Lungenfunktion und Lebensqualität und Vorteile bei der zVT bei den Hospitalisierungen.

Was sind die wirklich wesentlichen, für die Patienten relevanten Vorteile von Tezacaftor-Ivacaftor? Erstens. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ist verbessert. Bei der zVT kam es bei manchen Patienten zu respiratorischen Nebenwirkungen und in Folge zur Unverträglichkeit. Das ist bei Tezacaftor-Ivacaftor nicht der Fall. Wir haben also ein verbessertes Sicherheitsprofil, weniger Nebenwirkungen und somit eine bessere Therapietreue. Zweitens. Wir haben weniger Arzneimittelwechselwirkungen, und das ist enorm wichtig für die Mukoviszidose-Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankungen und der Komorbiditäten eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen müssen. Betroffen sind unter anderem Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit Mykobakterien oder Pilzen, antientzündliche Therapien, aber auch Antidepressiva. Was für die Frauen im gebärfähigen Alter ganz wichtig ist: Mit Tezacaftor-Ivacaftor ist der Einsatz hormoneller Kontrazeptiva uneingeschränkt möglich und wirksam; und das ist ein Stück Normalität.

Im zweiten Anwendungsgebiet: Bei den heterozygoten Patienten mit den seltenen Restfunktionsmutationen haben wir die erste kausale Therapie überhaupt. Diese Patienten profitieren ganz besonders von der Therapie. Wir sehen das in der Lungenfunktion, wir sehen das in der Lebensqualität. Wie Herr Petry schon angeführt hat, haben wir jetzt zum ersten Mal zusätzlich zu den Daten über acht Wochen die Daten über 24 Wochen bei den homozygoten Patienten berücksichtigt. Das ist in drei Dingen begründet: einem gleichen Wirkmechanismus, gleichen Komparatoren in den Studien und gleicher Krankheitsmanifestation zu Studienbeginn. Wenn man die Effekte über acht Wochen bei den Patienten mit Restfunktionsmutation und die Effekte über 24 Wochen bei den homozygoten Patienten gegenüberstellt, sieht man zwei Dinge. Erstens. Die Effekte sind gleichgerichtet. Zweitens. Die Patienten mit den Restfunktionsmutationen profitieren mindestens so stark wie die homozygoten Patienten. Was ganz wichtig ist: In Anbetracht der Kürze von acht Wochen Studiendauer – – Die Langzeitdaten haben wir bereits erwähnt. Wir sehen bei den Restfunktionsmutationspatienten, dass die Lungenfunktion und die Lebensqualität über 96 Wochen in der Langzeitstudie komplett stabil sind. Sie sind nicht nur stabil, sie nehmen sogar noch leicht weiter zu. Es scheint also so, dass bei diesen Patienten die Progression der Lungenerkrankung, der Haupttodesursache bei Mukoviszidose, gestoppt scheint. Das ist das, was wir

auch von den Behandlern zurückgespielt bekommen. Viele Patienten, die vorher aufgrund ihrer Mukoviszidose sehr stark eingeschränkt waren, nicht mehr voll arbeiten konnten, können wieder uneingeschränkt ihrem Beruf nachgehen. Das ist letztlich das, worauf es ankommt: Was bedeutet die Therapie für den Alltag, für das Leben der Patienten?

Ich fasse zusammen: Mit Tezacaftor-Ivacaftor haben wir in beiden Anwendungsgebieten für die Patienten direkt erfahrbare, relevante Vorteile. Bei den homozygoten Patienten haben wir eine ähnliche Wirksamkeit wie bei der zVT, aber wir haben weniger Nebenwirkungen und weniger Arzneimittelinteraktionen. Bei den heterozygoten Patienten mit Restfunktionsmutation haben wir die erste kausale Therapieoption überhaupt. Wir sehen, dass diese Patienten ganz besonders gut von der Therapie profitieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Petry, Herr Bönisch. Ist damit der Vortrag beendet, oder haben Sie noch Ergänzungen, Herr Petry?

Herr Petry (Vertex): Keine Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann kann ich zunächst feststellen, dass Herr Dr. Schwarz um 10:07 Uhr zu uns gestoßen ist, er ist jetzt Teilnehmer an dieser Anhörung. Seien Sie auch herzlich begrüßt, Herr Dr. Schwarz.

Meine erste Frage geht, bevor ich die Fragemöglichkeiten für die Bänke eröffne, an die Kliniker und an die Fachgesellschaften. Es geht zum einen um die Homozygoten und hier die Frage: Stimmen die im indirekten Vergleich der Studien 106, 103 und 104 festgestellten Unterschiede von Tezacaftor-Ivacaftor gegenüber der bereits bekannten und hier vor kurzer Zeit bewerteten Kombination Lumacaftor/Ivacaftor für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation mit den Beobachtungen aus dem klinischen Alltag überein, oder gibt es da Diskrepanzen?

Die zweite Frage, die man vielleicht sofort mitbeantworten könnte, bezieht sich auf die Heterozygoten: Inwiefern unterscheiden sich die Krankheitsbilder und -verläufe von Patienten mit homozygoter F508del-Mutation von denen mit heterozygoter Mutation und einer weiteren Mutation im CFTR-Gen? Wie kann man sich das im klassischen Klinikalltag von den Krankheitsbildern und auch von den Behandlungsoptionen her vorstellen? Wer möchte dazu von den Klinikern? – Bitte im Chat ein X schicken oder die Hand heben und winken; wir sehen das dann. – Herr Dr. Schwarz, bitte.

Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP): Zu der ersten Frage, inwieweit die klinischen Erfahrungen kongruent mit denen sind, die aus den Studien publiziert wurden: Das kann man erst einmal grob eins zu eins übersetzen, dass sie identisch sind. Natürlich sind es immer andere Patientengruppen, die man im wahren Leben sieht, als in einer Studie; das muss man dabei immer berücksichtigen. Von daher gibt es Patienten, die aus unserer Sicht sehr gut angesprochen haben, auch bei den Homozygoten sehr gut angesprochen haben, aber insgesamt gibt es jetzt keine neuen Aspekte, die negativer sind als die Ergebnisse. Sehr häufig sehen wir sogar Verbesserungen, weil wir einen längeren Zeitraum haben, in dem wir schauen und uns die Patienten aussuchen können, mit denen wir die Therapie beginnen; natürlich immer im Indikationsspektrum.

Zur zweiten Frage vielleicht gleich noch, wenn ich etwas sagen darf: Den klinischen Unterschied im Ansprechen zwischen den Homozygoten und den Heterozygoten sieht man, wenn man die ganzen Patientenkollektive als Vergleich sieht, ein deutlich besseres Ansprechen bei den Heterozygoten von der Lungenfunktion, aber auch von der Reduktion der Exazerbationsrate und letztendlich von der Le-

bensqualität, also das, was die Patienten an Symptomen beschreiben, die Verringerung der Krankheitslast. Aber man muss auch sagen: Selbst bei den Homozygoten gibt es Patienten, die extrem gut ansprechen. Da gibt es eine große Bandbreite, das darf man nicht vergessen. Aber insgesamt sieht man ein deutlicheres Ansprechen bei den heterozygoten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Schwarz. – Ergänzungen dazu? – Ich sehe niemanden. – Dann Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Entspricht die Datenlage, die Sie für die Homozygoten eingereicht haben, derselben Datenlage wie damals, als wir den Beschluss vom 20. Februar 2020 gefasst haben? Bei den Heterozygoten, so habe ich Sie gerade verstanden, haben Sie weitere Daten eingereicht, die noch über das hinausgehen, was wir damals bewertet haben. Wenn das so ist, wäre es toll, wenn Sie das noch mal bestätigen könnten. Und: Was haben sie genau gemacht, als Sie versucht haben, die Daten der Homozygoten auf die Heterozygoten zu übertragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte für den pU? – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Vertex): Vielleicht fange ich an, und ich nehme an, dass das Vertex-Team mich gleich noch ergänzt. – Zu Ihrer Frage, Frau Bickel: Der Inhalt des Dossiers widerspiegelt im Großteil den Inhalt der bisher eingereichten Dossiers. Im Verlauf der Zeit gab es Änderungen an der Formatvorlage, und dementsprechend sind die Darstellungen zu unerwünschten Ereignissen sicherlich umfangreicher geworden. Was jetzt in den Dossiers ist, sind die Ergebnisse und die finalen Ergebnisse der Follow-up-Studie, also der Roll-over-Studie, die den Langzeitverlauf der Patienten aus den beiden eingereichten Studien widerspiegeln, und dementsprechend ist das Dossier in dieser Hinsicht umfassender.

Zu Ihrem zweiten Punkt, Frau Bickel: Wie Herr Bönisch schon im Eingangsstatement gesagt hat, haben wir eine Übertragung der Ergebnisse für Homozygote auf die Population der Patienten mit Restfunktionsmutation vorgenommen und im Dossier dargelegt, warum wir denken, dass dies zulässig ist. Wir haben uns an den Kriterien, die Herr Bönisch beschrieben hat, orientiert, die abgearbeitet und gezeigt, dass diese Kriterien alle erfüllt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Jetzt ergänzend Herr Dr. Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst kurz ergänzend zu dem von Frau Böhm Gesagten: Bei dem Anwendungsgebiet A haben wir keine großen Veränderungen. Wir haben weitere Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen gesehen, die alle für einen Vorteil von Tezacaftor-Ivacaftor sprechen. Was wir schon in der Vergangenheit gesagt haben, ist im indirekten Vergleich dargelegt, dass es eine Anzahl von PTs gibt, in denen wir einen Vorteil von Tezacaftor-Ivacaftor, verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gefunden haben. Also, wie besprochen: Das verbesserte Sicherheitsprofil ist damit noch weiter substantiiert.

Für das Anwendungsgebiet B haben wir aufgrund der Tatsache, dass die Patienten im Großen und Ganzen vergleichbar sind, den Vergleich zwischen den homozygoten und den heterozygoten Patienten analog eines Evidenztransfers von erwachsenen auf pädiatrische Patienten geführt. Alle Patienten haben die klinische Diagnose Mukoviszidose. Wie ich schon gesagt habe: Wir haben einen gleichen Wirkmechanismus. Tezacaftor erhöht die Menge an CFTR-Protein. Das stimmt für CFTR mit der F508del-Mutation. Es stimmt aber auch für die Restfunktionsmutation. Ivacaftor verbessert die Funktionsfähig-

keit des CFTR-Proteins, das ist bei F508del-CFTR der Fall, aber auch bei den Restfunktionsmutationen. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden. Hier sind die Studienpopulationen sehr gut vergleichbar, insbesondere bei den patientenrelevanten Endpunkten Lungenfunktion und Lebensqualität zu Studienbeginn. Wir haben bei beiden Patientenpopulationen zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lungenfunktion in der Größenordnung von 60 Prozent des Solls. Wir haben bei beiden Patientenpopulationen zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität, der CFQ-R, die Domäne „Atmungssystem“ ist jeweils bei 70 Punkten zu Studienbeginn. Es ist richtig, dass es Unterschiede bezüglich Pankreassuffizienz und BMI zwischen den Patientengruppen gibt, auch bezüglich des Alters. Aber gerade diese Unterschiede bezüglich Pankreassuffizienz und BMI waren nicht relevant für den Zusatznutzen bei den F508del homozygoten Patienten. Somit sind wir der Meinung, dass diese dem Evidenztransfer, wenn man so möchte, von den homozygoten auf die heterozygoten Patienten nicht im Wege stehen sollten.

Der dritte Aspekt, dass Sicherheit und Wirksamkeit übertragbar sein müssen, ist, wie gesagt: Die Effekte sind gleichgerichtet. Wir sehen auch größere Effekte bei den Patienten mit Restfunktionsmutation, wir haben in der Lungenfunktion bei den homozygoten Patienten nach 24 Wochen ein Ansprechen von vier Prozentpunkten, bei den Patienten mit Restfunktionsmutation fast 7 Prozentpunkte, und das wird eben noch leicht bessernd in der Verlängerungsstudie. Da sind es dann 7,5 Prozentpunkte bei der Lebensqualität und 5 Punkte bei den homozygoten Patienten und mehr als 10 Punkte bei den heterozygoten Patienten, am Ende der Verlängerungsstudie fast 14 Punkte bei den heterozygoten Patienten. Wir sehen hier also: Die Effekte sind gleichgerichtet und noch stärker bei den Patienten mit Restfunktionsmutation. Gleiches gilt bei der Reduktion pulmonaler Exazerbation. Wir haben 35 Prozent Reduktion bei den homozygoten Patienten und nicht statistisch signifikant aufgrund der Studiendauer und der Patientenanzahl, aber eine numerische Reduktion bei den Patienten mit Restfunktion von über 40 Prozent. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sind ebenso vergleichbar: Wir haben keine Safety-Signale, weder bei den homozygoten noch bei den heterozygoten Patienten, sodass wir der Überzeugung sind, dass wir bei der Evidenz von den Homozygoten eine Relevanz haben für die Patienten mit Restfunktionsmutationen. Wie es Herr Dr. Schwarz gerade angesprochen hat, entspricht das dem, was wir von den Klinikern zurückgespielt bekommen, also auch der Erfahrung im klinischen Alltag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bönisch. – Noch eine Nachfrage von Frau Bickel, dann Frau Biester. – Zunächst Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Noch eine Frage an die Kliniker: Halten Sie es aus Ihrer Sicht für tragbar, einen solchen Evidenztransfer – das wäre dann von homozygot auf heterozygot – zu machen? Ich meine, man könnte überlegen, ob man nicht vielleicht auch auf andere Gating-Mutationen überträgt. Ich weiß nicht, ob man das wirklich so sagen kann, dass man die Ergebnisse der Homozygoten auf die der Heterozygoten mit einer F508del-Mutation überträgt. – Das ist die eine Frage, die ich an die Kliniker habe.

Die Frage, die ich dann noch an den pharmazeutischen Unternehmer habe: Das sind aber keine neuen Daten. Die hätten Sie auch am 20. Februar einreichen können. Oder sind das jetzt weitere Daten des Versuchs des Evidenztransfers?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erster Teil der Frage: Wer möchte von den Klinikern? – Bitte kein so großes Gedränge. – Frau Hammermann, Sie haben sich bewegt. Wer sich bewegt, der muss.

Frau Dr. Hammermann (GPP): In diesem Fall und was diese Mutation angeht, ist es von klinischer Seite so, dass man die Daten übertragen kann, weil der Krankheitsverlauf ähnlich verläuft, wobei wir

sagen müssen, dass wir auch bei derselben Mutationen sehr unterschiedliche klinische Verläufe haben. Aber die Verläufe der Homozygoten und der Compound-heterozygoten mit diesen Mutationen ist doch grundsätzlich sehr ähnlich, sodass eine Übertragung von unserer Seite aus durchaus möglich ist.

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

Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP): Ich denke, gerade wenn man den Transfer von den Homozygoten zu den Heterozygoten macht, ist es inhaltlich mit Sicherheit erlaubt und auch möglich. Wenn man es in die andere Richtung machen würde; könnte man vielleicht ein wenig diskutieren. Aber so finde ich das völlig adäquat und auch nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwarz. – Sonst sehe ich niemanden. – Wir haben noch die zweite Frage von Frau Bickel an den pharmazeutischen Unternehmer. Sind die Daten so, dass Sie sie schon zum letzten Stichtag hätten vorlegen können, also nichts dramatisch Neues dabei? – Dazu Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Ich gehe davon aus, zum letzten Stichtag, am 20. Februar, da beziehen Sie sich auf die Spiegeldossierbewertung von Ivacaftor mit Tezacaftor-Ivacaftor. Die Daten sind grundsätzlich nicht neu. Es sind keine neuen Daten erhoben worden. Diese Übertragung von Evidenz haben wir jetzt explizit für die Neubewertung – nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Grenze von Tezacaftor-Ivacaftor – gemacht, um ergänzende Evidenz zu der Zulassungsstudie von acht Wochen einzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Biester, IQWiG.

Frau Biester: Ich habe zu dem Themenkomplex, der gerade angesprochen wurde, Rückfragen, und zwar maßgeblich an die Kliniker. Ich erinnere mich an eine der letzten Anhörungen, dass da klar gesagt wurde, dass die Krankheitsmanifestation, der Krankheitsverlauf bei den Homozygoten und Heterozygoten unterschiedlich ist, was wir jetzt in den vom pU vorgelegten Daten sehen. In der Studie 106 sehen wir, dass die Patienten tatsächlich schon eine fortgeschrittenere Krankheitsmanifestation hatten, was man an der Vorbehandlung mit Antibiotika sieht oder auch der Kolonisation mit dem *Pseudomonas aeruginosa*. Da wollte ich fragen, was das aus Sicht der Kliniker für einen Stellenwert hat. Frau Hammermann, wenn ich Ihre Stellungnahme richtig verstanden habe – das könnten Sie vielleicht noch einmal ausführen –, sagen Sie, in der Klinik kann man das wohl übertragen, aber die Übertragung der Ergebnisse aus der Studie 106 würden Sie anzweifeln. So hatte ich Ihre Stellungnahme verstanden. Ich würde Sie bitten, noch etwas zu sagen.

Ein Kommentar noch zum Vorgehen des Herstellers: Letztendlich haben Sie nicht übertragen. Was Sie gemacht haben, ist, dass Sie die Ergebnisse der Studie 106 zeigen, aber für die Ableitung des Zusatznutzens und für die Quantifizierung und alles nehmen Sie dann wieder die Daten von den acht Wochen; also, Sie übertragen nicht. Sie zeigen aber, das wird schon passen, aber sie übertragen nicht. Das finde ich einen ganz wichtigen Umstand. Sie machen das selbst nicht. Aber vielleicht klärt sich das mit den Fragen an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Frau Hammermann an, bitte schön, Frau Dr. Hammermann.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Erst einmal zu der Stellungnahme: Ich sehe das genauso wie Herr Schwarz von den Homozygoten auf die Heterozygoten. Was ich versuche, zu sagen, ist, dass in der Klinik anhand der Mutation im Einzelfall nicht so eine scharfe Grenze gezogen werden kann, dass man

wirklich sagen kann: In dem einen Fall ist die Manifestation früher und schwerer als im anderen Fall, sondern dass das individuell sehr unterschiedlich sein kann, dass wir aber in der Anwendung in der Klinik auf jeden Fall diese beschriebenen Effekte sehen und dementsprechend sagen: Da ist auf jeden Fall in der kurzen Studie der Effekt da und wir können das bei den Heterozygoten so bestätigen und können – so wollte ich es eigentlich schreiben – in der Stellungnahme die Daten der Homozygoten hierfür zurate ziehen, um zu sagen, das könnte man auch auf die Heterozygoten übertragen.

Was die Homozygoten angeht, ist für mich ein wichtiger Punkt, den ich hervorheben wollte, was zu Beginn gesagt worden ist, dass wir durchaus Patienten haben, die unter der anderen zugelassenen Therapie vermehrt Nebenwirkungen und auch deutlich schwere Nebenwirkungen haben, die wir unter der Therapie mit Symkevi nicht sehen, wo die Wirkung vielleicht nicht unbedingt besser ist, aber die geringeren Nebenwirkungen der Therapie es überhaupt erst möglich machen und davon abgesehen auch individuell deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit im einen Fall des einen Präparates gegen das andere Präparat im anderen Fall. Ich weiß nicht, ob das so klar rüberkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hammermann. – Ergänzend Herr Dr. Schwarz und dann noch der zweite Teil der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist das ein echter Evidenztransfer oder was ist das, was Sie gemacht haben? – Herr Schwarz, bitte.

Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP): Ich denke, eine Sache steht außer Frage, und da haben wir jetzt längere Erfahrung, der Vergleich von Lumacaftor-Ivacaftor zu Tezacaftor. Ivacaftor, die Verträglichkeit – das kann ich kurz bestätigen – ist wirklich deutlich besser mit Tezacaftor-Ivacaftor, und vor allem auch die Interaktion, ob das die Kontrazeption ist oder auch die Azol-Therapie, was bei CF-Patienten häufig eingesetzt werden muss, oder eine Therapie gegen nichttuberkulöse Mykobakterien. Davon sind wir alle sehr stark überzeugt, und da gibt es eigentlich keinen Zweifel.

Das andere, was ich zur Mukoviszidose noch einmal betonen möchte: Letztendlich haben wir unterschiedliche Mutationsklassen. Das heißt, wir haben einerseits eine genetische Veränderung, die zu unterschiedlichen Mutationsklassen führt, und der Genotyp entspricht nicht immer dem Phänotyp. Das heißt, wir können auf dem Papier genau identische Patienten haben, aber wenn Sie sich die in der Klinik anschauen, ist der eine schon lungentransplantiert, und der andere hat 100 Prozent Lungenfunktion. Ich glaube, das macht es auch so speziell und zum Teil so schwierig, Patientengruppen, Patientenklassen und Therapien zu vergleichen. Das darf man in der ganzen Diskussion nicht vergessen, und das ist das, was wir jedes Mal in der Klinik sehen. Wir schauen uns den klinischen Verlauf an, und sekundär spielt für uns für die Indikation auch die Therapie eine Rolle. Da sieht man zum einen, dass die Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt, aber auch das Ansprechen ganz unterschiedlich ist. Was wir uns wünschen würden, wäre einerseits, einen Prädiktor zu haben: Welche Patienten laufen aufgrund der Mutationsklasse schlecht? Und das andere: Welche Patienten sprechen gut an? Beides gibt es nicht, das muss man ganz klar sagen. Von daher sind wir immer froh, wenn es mehrere Medikamente gibt, die wir bei den Patienten ansetzen können. Aber eine Selektion und ein Vergleich sind auf der Basis der beiden Dinge, die ich gerade genannt habe, schwierig. Das dürfen wir bei der Diskussion nicht vergessen; das ist mir ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwarz. – Sonst noch ein Kliniker, der sich äußern möchte? – Das sehe ich nicht. Dann der pharmazeutische Unternehmer zum zweiten Teil der Frage oder zur Anmerkung von Frau Biester zum Evidenztransfer. Möchten Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst kurz zu der Vergleichbarkeit der Studienpopulation, die wir dargestellt haben: Es gab die Unterschiede, die Frau Biester gerade erwähnt hat. Es gab aber in der Gesamtschau vor allem Gleichheiten oder Gemeinsamkeiten. Wir sehen bei den inhalativen Bronchodilatoren, inhalativen Kortikosteroiden, inhalativen Mukolytika keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Wie anfangs schon gesagt, sind Lungenfunktion und Lebensqualität zu Beginn der Studie identisch; das lässt sich da nicht unterscheiden. Wir sind der Meinung, dass im Großen und Ganzen beide Studienpopulationen hinreichend vergleichbar.

Zur Kritik, dass wir keinen Evidenztransfer durchgeführt haben: Wir sind bei der Ableitung des Zusatznutzens, basierend auf den acht Wochen, zu dem Schluss gekommen, einen beträchtlichen Zusatznutzen zu sehen. Wir haben auch in diesem Abschnitt geschrieben, dass wir der Meinung sind, dass der beträchtliche Zusatznutzen bei den Homozygoten verglichen mit der Best Supportive Care auch hier übertragen werden sollte. Wir haben das in meinen Augen ganz klar dargelegt und sind davon überzeugt, dass diese Daten auch hier eine Relevanz haben.

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

Frau Biester: Nein, keine weitere Nachfrage. Aber ich finde, Herr Bönisch hat gerade bestätigt, dass sie keinen Evidenztransfer gemacht haben. Sie haben die anderen Daten dazugelegt, ergänzend dargestellt; das ist das Zitat, wie Sie es im Modul IV benennen; genauso wie die einarmige Studie und ziehen die aber nicht für die Bewertung des Zusatznutzens heran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Weitere Fragen? – Frau Böhm.

Frau Böhm (Vertex): Wenn ich noch kurz auf die Anmerkung von Frau Biester antworten darf: Diesen Evidenztransfer bzw. die Evidenz, die wir in der 106er-Studie sehen, ist schon abschließend bewertet worden, auch durch den G-BA in der ersten Bewertung, in der Orphan-Drug-Bewertung. Die hat ergeben, dass hier ein Zusatznutzen feststeht. Von daher denken wir, dass wir hier klar waren, dass die Evidenz zu transferieren geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Frau Böhm. – Fragen? Bänke, Patientenvertretung? – Ich sehe keine. Sieht sonst noch jemand eine Frage? – Gibt es aus der Sicht der Kliniker noch irgendetwas, was gesagt werden sollte? – Da sehe ich auch keine Wortmeldungen. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten 43 Minuten zusammenzufassen, die für ihn wesentlichen Punkte noch mal darzustellen, und dann können wir diese Anhörung schließen. Wer macht das für den pU? – Herr Sutharsan, Sie hatten sich noch gemeldet.– Herr Dr. Sutharsan, bitte schön.

Herr Dr. Sutharsan (Universitätsmedizin Essen): Hören Sie mich? – Wir hatten jetzt einen Netzwerk-Ausfall, deshalb kam ich nicht dazu, während der gesamten Sitzung zuzuhören. Wir hatten schon bei der letzten Anhörung berichtet, dass wir Patienten, die das Präparat Orkambi wegen respiratorischer Probleme nicht vertragen haben, auf Symkevi umgestellt haben. Diese Patienten, die wir damals umgestellt haben und die ich auch damals in meiner Stellungnahme beschrieben habe, sind weiterhin auf Symkevi geblieben, ohne dass da relevant Probleme aufgetreten sind. Probleme sind diesbezüglich aufgetreten, dass wir als Kliniker gemerkt haben, dass die stationären Aufnahmen bezüglich der pulmonalen Exazerbationen weniger geworden sind, das heißt, dass wir insgesamt weniger Patientenfälle registriert haben, was aber für die Patienten gut ist. Das heißt, es gab weniger Exazerbation in der homozygoten Population, aber auch in der Population mit der Residual Function. Das heißt, gewisse

Patienten sehen wir zum Teil gar nicht mehr stationär, weil sie keine intravenösen antibiotischen Therapien mehr benötigen. Das zeigt, dass das Präparat doch einen beträchtlicheren Zugewinn hat als sein Vorgänger, wenn man bedenkt, dass das momentan ein Baustein der erst vorkurzem zugelassenen Tripletherapie ist, dass da einerseits doch die Sicherheit gegeben ist, andererseits auch die Wirksamkeit. – Das war es, was ich sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sutharsan, für diese Ergänzung. – Dann habe ich jetzt Herrn Petry von Vertex für eine Zusammenfassung. Bitte schön, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Dann würde ich jetzt zum Schlussstatement kommen. Ich möchte kurz zusammenfassen, was wir heute im Wesentlichen gehört haben. Die zystische Fibrose ist eine seltene, lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Sofort nach der Geburt verschlechtern sich die Funktionen, was folglich zum frühen Tod dieser Patienten führt. Das mittlere Sterbealter liegt in Deutschland, wie gesagt, bei derzeit lediglich 33 Jahren. Das Therapieziel ist daher, den Gesundheitszustand und besonders die Lungenfunktion der Patienten so lange wie möglich zu erhalten und stabil zu halten.

Tezacaftor-Ivacaftor ist für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, eine ähnliche Wirksamkeit zur zVT bei deutlich weniger Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen. Das wurde gerade von klinischer Seite bestätigt. Für Patienten mit Restfunktionsmutation ist Tezacaftor-Ivacaftor die erste kausale Therapieoption mit deutlich positiven Effekten in Bezug auf die Lungenfunktion und die Lebensqualität. Das wird durch die komplett vorgelegten Langzeitsicherheitsdaten sowie im Falle der Patienten mit Restfunktionsmutation auch durch die jetzt vorgelegte Analyse nochmals bestätigt, die unserer Meinung nach zur Ableitung des Zusatznutzens beitragen. Die Langzeitsicherheit und die Wirksamkeit bei den Patienten mit Restfunktionsmutationen wurden aus dem klinischen Alltag heraus hervorgehoben. Wir sind davon überzeugt, dass der Einsatz von Tezacaftor-Ivacaftor dazu beiträgt, den Gesundheitszustand der Patienten deutlich zu verbessern und somit den Krankheitsverlauf langfristig positiv zu beeinflussen, und sehen daher auch den von uns bereits angebrachten Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir machen gleich in fast übereinstimmender Besetzung weiter; nur Herr Dr. Eickmeier kommt, glaube ich, noch als anderer klinischer Experte hinzu. Ein Teil verabschiedet sich jetzt von uns. Für diejenigen, die bei der nächsten Anhörung nicht mehr dabei sind, schönen Tag noch. Für die anderen: Wir müssen uns neu einwählen. Dann würde ich sagen, wir starten pünktlich um 11 Uhr, dann ist Herr Altmaier im Zweifel auch da. Also, danke schön; diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr