

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in  
Kombination mit Ivacaftor (D-584 bis D-587)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Januar 2021  
von 14:59 Uhr bis 16:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.:**

Herr Dr. Bönisch  
Herr Petry  
Herr Dr. Dr. Banik  
Frau Schmeding

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Maaske  
Frau Dietz

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

Frau Dr. Tyler-Weishaupt  
Herr Kahnert

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

Herr Dr. Wilken  
Herr Kopp

Angemeldete Teilnehmer der **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)/ AG CF in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Dr. Hammermann  
Frau Dr. Stahl

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité-Universitätsmedizin Berlin:**

Herr PD Dr. Schwarz

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

Herr Prof. Fischer

Angemeldete Teilnehmerin des **Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz (JGU):**

Frau Dr. Poplawska

Angemeldeter Teilnehmer des **Christiane-Herzog-Zentrums für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover (ZSE):**

Herr Prof. Dr. Tümmler

Angemeldeter Teilnehmer der **Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen (UKE):**

Herr Dr. Sutharsan

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die bei den vorangegangenen Anhörungen nicht dabei waren, noch ein gutes und frohes neues Jahr für uns alle mit hoffentlich etwas mehr Normalität ab dem Sommer. Wir sind jetzt bei der Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor. Wir haben vier unterschiedliche Dossiers, die in dieser einen Anhörung zusammengepackt sind. Das sind einmal die Dossiers 585 und 587, die sich auf die homozygoten Patienten mit einer F508del-Mutation ab zwölf Jahren beziehen, und dann haben wir die Dossiers 584 und 586, gleiche Kombination, die sich auf die heterozygoten Patienten mit einer F508del-Mutation ab zwölf Jahren beziehen. Wir haben unterschiedliche Stellungnehmer zu den unterschiedlichen Dossiers. Zu den Homozygoten sind neben dem pharmazeutischen Unternehmer die Deutsche Gesellschaft für PDGP und AGAM, die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V. und der Vorstand der Arbeitsgemeinschaft zystische Fibrose in der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie als Stellungnehmer aufgetreten, dann Herr Professor Dr. Dr. Tümmler vom Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin Essen, Frau Dr. Poplawska, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Professor Dr. Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West, AbbVie Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, BIO Deutschland, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bei den Heterozygoten haben wir Stellungnahmen bekommen zum einen wieder vom pharmazeutischen Unternehmer, nämlich von Vertex Pharmaceuticals Ireland, dann von Fachgesellschaften, klinischen Fachexperten, hier wieder die Arbeitsgemeinschaft zystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Frau Dr. Hannemann und Frau Privatdozentin Dr. Stahl, dann wieder Universitätsmedizin Essen, Herr Dr. Sutharsan, Privatdozent Dr. Carsten Schwarz und die AGAM, Herr Professor Reinhard Fischer, München-West, Dr. Christina Poplawska, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz, hatten wir eben auch schon, und von den pharmazeutischen Unternehmen und Verbänden auch eine Reihe von Stellungnahmen. Wir haben für heute angemeldet, und deshalb muss ich jetzt die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen, für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Vertex Pharmaceuticals Ireland, Herrn Dr. Bönnisch, Herrn Petry, Herrn Dr. Dr. Banik und Frau Schmeding. Dann haben wir Frau Dr. Hammermann und Frau Dr. Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Herrn Dr. Schwarz von der Charité; Herr Schwarz fehlt; Fragezeichen, dann Herrn Professor Fischer, München; Herr Professor Fischer – Fragezeichen –, dann Frau Dr. Poplawska vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Frau Poplawska, sind Sie da? Auch nicht. Das ist aber doof. Dann Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan, Essen? Ist er da oder nicht? Fragezeichen. Dann Herr Dr. Wilken und Herr Kopp vom BPI, Herr Maaske und Frau Dietz von AbbVie, Frau Dr. Tyler-Weishaupt und Herr Kahnert von BIO Deutschland, Herr Werner vom vfa.

(Herr Dr. Rasch, vfa: Herr Werner ist für heute nicht angemeldet.)

Herr Rasch, Sie sind da. Jetzt frage ich noch einmal nach: Herr Dr. Schwarz, Charité? – Nein. Herr Professor Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West? – Nein. Frau Poplawska, Mainz? – Auch noch nicht. Das müssen wir nachverfolgen.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht einleitend zu den Dossierbewertungen des IQWiG, die datieren vom 1. Dezember des vergangenen Jahres, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Dann würden wir – dabei müssen

wir versuchen, die Heterozygoten und die Homozygoten immer ein wenig auseinanderzuhalten – in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer die einleitenden Bemerkungen machen? – Frau Schmeding, bitte, Sie haben das Wort.

**Frau Schmeding (Vertex):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Bevor wir näher auf die Dreifachkombination zu sprechen kommen, möchte ich gerne die Kollegen an meiner Seite kurz vorstellen bzw. dem derzeitigen Format geschuldet, sie sich gerne selber vorstellen lassen und würde das Wort an meinen Kollegen, Herrn Dr. Bönisch, übergeben.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Clemens Bönisch, Medizinischer Direktor in Deutschland und verantwortlich für die Triplekombination. Ich gebe weiter an Dennis Petry.

**Herr Petry (Vertex):** Schönen guten Tag! Dennis Petry ist mein Name, bei Vertex verantwortlich für den Market Access. – Ich gebe weiter an Herrn Dr. Dr. Banik.

**Frau Schmeding (Vertex):** Herr Banik scheint technische Probleme zu haben. Insofern würde ich das Wort wieder übernehmen. Herr Banik ist der Geschäftsführer der Firma Winicker Norimed und hat uns bei der Dossiererstellung unterstützt. Wir hoffen, dass er später noch dazu kommt. – Annette Schmeding mein Name, ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. Die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist der vierte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator, ein Durchbruch in der Therapie der Mukoviszidose. Die Mukoviszidose, oft auch zystische Fibrose genannt oder abgekürzt mit CF, ist der Schwerpunkt von Vertex. Wir forschen schon seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen Betroffenen eine kausale Therapie, das heißt eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen. Mit der Dreifachkombination sind wir unserem Ziel einen deutlichen Schritt nähergekommen.

Die zystische Fibrose ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Erkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe. Doch immer ist auch die Lunge betroffen, und so ist die bei weitem häufigste Todesursache die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben daran. Das mediane Sterbealter in Deutschland lag 2019 bei nur 34 Jahren. Die Ursache der CF sind Mutationen, also Fehler im Erbgut, in dem sogenannten CFTR-Gen. Mit einem CFTR-Modulator ist es möglich, spezifisch durch die Mutation verursachten Fehler das CFTR-Protein zu korrigieren und damit die zugrunde liegende Krankheitsursache zu adressieren. Folglich kann die Krankheitsprogression gebremst werden.

Die Triplekombination ist nun der vierte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator. Er ist seit September 2020 für Patienten ab zwölf Jahren in Deutschland verfügbar; und dies in zwei Anwendungsgebieten. Zum einen sind es Patienten mit einer F508del-Mutation und Patienten mit zwei F508del-Mutationen. Heterozygote Patienten, also Patienten mit einer F508del-Mutation, haben auf dem anderen Allel eine sogenannte Minimalfunktionsmutation. Für diese Patienten ist die Triplekombination die erste kausale zugelassene Therapie überhaupt. In der 24-Wochen-Zulassungsstudie konnten noch nie dagewesene Ergebnisse gegenüber der bisher rein symptomatischen Therapie gezeigt werden. Das zweite Anwendungsgebiet sind die F508del homozygoten Patienten. Das heißt, die Patienten haben auf beiden Allelen die F508del-Mutation. Bereits die vierwöchige Zulassungsstudie hat beeindruckende Ergebnisse gezeigt. Diese wurden zudem bestätigt und bestärkt durch Ergebnisse einer 24 Wochen randomisierten kontrollierten Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem aktiven Komparator.

Aufgrund der Tatsache, dass die Dreifachkombination eine sehr frühzeitige Zulassung von der europäischen Zulassungsbehörde erhalten hat, lagen diese 24-Wochen-Daten zur Dossiereinreichung noch

nicht final vor. Um den Patienten die neue hochwirksame Therapie doch schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen, haben wir uns für eine Dossiereinreichung beim G-BA mit den 4-Wochen-Daten der Zulassung entschieden. Die 24-Wochen-Daten haben wir im Prozess nachgereicht. Die Daten dieser 24-Wochen-Studie gegenüber der zVT belegen eine außerordentlich hohe Wirksamkeit der Dreifachtherapie, auch bei Patienten mit zwei F508del-Mutationen, das heißt der weltweit mit Abstand häufigsten Mutation. Somit kommen wir mit der Dreifachkombination unserem Ziel, allen Patienten mit CF eine kausale Therapie zu ermöglichen, ein großes Stück näher.

Sehr geehrter Herr Hecken, wenn Sie einverstanden sind, würde ich das Wort gern an meinen Kollegen, Dr. Bönisch, übergeben, sodass dieser noch mehr auf die medizinischen Details eingehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Frau Schmeding. – Sie haben das Wort, Herr Dr. Bönisch.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde über drei Dinge sprechen: erstens über den Wirkmechanismus der Triplekombination, der die deutlich verbesserte Wirksamkeit erklärt, zweitens über die neuen beeindruckenden Daten bei den F508del-homozygoten Patienten aus der 24-Wochen-Studie und drittens über die zusätzlichen Responderanalysen zur Lebensqualität, die einen erheblichen Zusatznutzen zeigen.

Erstens zum Wirkmechanismus: Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit. Die mit Abstand häufigste Mutation ist F508del. Das Fehlen einer einzigen Aminosäure hat hier dramatische Konsequenzen. Es kommt fast kein CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche an und das, was ankommt, ist defekt. In der Triplekombination haben wir nun zum ersten Mal drei Wirkstoffe zur Behandlung der F508del-Mutation kombiniert. Zwei dieser drei Wirkstoffe sind auch schon im Vorgängerpräparat Symkevi enthalten: Tezacaftor und Ivacaftor. Tezacaftor, ein sogenannter CFTR-Korrektor, erhöht die Menge an CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche, und der Potentiator Ivacaftor erhöht dann zusätzlich die Funktion. Der zusätzliche Wirkstoff Elexacaftor ist ein neuartiger CFTR-Korrektor mit einer anderen Bindestelle im CFTR-Protein. Elexacaftor führt zusammen mit Tezacaftor dazu, dass viel mehr Chloridkanal an die Zelloberfläche gebracht wird und das erklärt, warum diese Therapie so viel wirksamer ist.

Zweitens die 24-Wochen-Studie bei F508del-homozygoten Patienten: Bei diesen Patienten ist die zVT ein anderer CFTR-Modulator, nämlich das angesprochene Vorgängerpräparat Symkevi, die Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor. Wir haben nun in einer Studie über 24 Wochen den direkten Vergleich der Triplekombination mit der zVT vorgelegt und sehen hier eindrucksvoll die Daten aus der 4-Wochen-Zulassungsstudie bestätigt: 10 Prozentpunkte mehr in der Lungenfunktion, 70 Prozent weniger Exazerbationen. In der respiratorischen Domäne des CFQ-R-Fragebogens, also der patientenberichteten Lungensymptomatik, haben wir zu Studienbeginn etwas über 70 von 100 möglichen Punkten, und wir sehen eine Verbesserung auf über 90 – auf über 90 – von 100 möglichen Punkten; fast symptomfrei.

Drittens die zusätzlichen Responderanalysen zur Lebensqualität gemäß dem 15-Prozent-Kriterium aus dem IQWiG-Methodenpapier 6.0: Diese Analysen haben wir eigens für die Stellungnahme angefertigt, und sie zeigen einen erheblichen Zusatznutzen für beide Populationen in der patientenberichteten Lebensqualität. Bei den F508del-homozygoten Patienten zeigen diese Analysen einen Zusatznutzen in fünf von neun Lebensqualitätsdomänen; wohl gemerkt im Vergleich mit einem anderen CFTR-Modulator, im Vergleich mit Tezacaftor/Ivacaftor. Hier ist in zwei Domänen das Ausmaß erheblich, einmal in der Domäne körperliches Wohlbefinden. Wie schwer oder wie leicht fällt mir das Gehen, das Treppensteigen, kann ich Sport treiben? Zum anderen in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung: Fühle ich mich krank oder fühle ich mich gesund?

Bei den F508del-heterozygoten Patienten, also im Anwendungsgebiet A im Vergleich zu Placebo zeigen diese Analysen einen Zusatznutzen in neun von neun, in allen Lebensqualitätsdomänen. Hier ist das Ausmaß in vier zusätzlichen Domänen, also in insgesamt sechs Domänen ist das Ausmaß erheblich. Diese bemerkenswerten Studienergebnisse decken sich auch mit dem, was wir von Behandlern und Patienten zurückgespiegelt bekommen. Patienten, die nachts immer aufwachten, weil sie husten mussten, schlafen durch. Patienten, die Probleme beim Treppensteigen hatten und immer wieder Pausen machen mussten, meistern Treppen wieder problemlos. Patienten, die zur Lungentransplantation gelistet waren, sind von der Transplantationsliste. Meine Damen und Herren, die Triplekombination bietet einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Bönisch, herzlichen Dank, Frau Schmeding, für diese Einführung. – Ich kann jetzt für das Protokoll feststellen, dass Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan und Herr Dr. Schwarz seit geraumer Zeit zugeschaltet sind und auch mitgehört haben. Also, danke für diese Einführung, und dann eröffne ich die Fragerunde. Wer möchte beginnen? – Bänke, PatV? – Jetzt habe ich als Erstes noch einmal Frau Schmeding. Entschuldigung, Frau Schmeding, wenn ich Sie abgewürgt hatte. Nein, Frau Schmeding, das ist eine alte Wortmeldung. – Frau Biester vom IQWiG, bitte schön.

**Frau Biester:** Vielen Dank für Ihre Einführung. – Ich habe Fragen zu den nachgereichten Daten, und zwar einmal zu dem Anwendungsgebiet homozygot und auch zu dem heterozygot, was aber auch beide Anwendungsgebiete betrifft. Vielleicht erst mal für die neue nachgereichte Studie: Erst einmal finde ich es sehr positiv, dass es jetzt eine längere Studie für das Anwendungsgebiet gibt, die sehr wahrscheinlich für die Nutzenbewertung infrage kommt. Sie haben in Ihrer Einführung gerade das Ergebnis zu den Exazerbationen hervorgehoben. Darauf zielt meine Frage ab. In Ihrer Stellungnahme haben Sie die Ergebnisse beschrieben. Da ist mir aufgefallen, dass der Endpunkt Exazerbationen ausschließlich über die UE erhoben wurde, also nur über den preferred term. Das unterscheidet sich ganz maßgeblich von all Ihren anderen Studien, in denen Sie einen sehr umfangreichen Endpunkt hatten, der das Konstrukt der Exazerbationen abbildet, was auch nicht eindimensional ist, weil da verschiedene Symptome mit erfasst werden. Es hat mich verwundert, dass Sie das in der Studie nicht gemacht haben, weil Sie das jetzt so hervorheben und auch in Ihrer Stellungnahme schreiben, dass es für die Patienten ein ganz zentraler Endpunkt ist. Können Sie hierzu bitte etwas sagen?

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Banik, wir verstehen sie ganz schlecht.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ich möchte beginnen mit der Antwort auf die Frage von Frau Biester. Vertex hat bisher in allen Studien die Exazerbationen zum koprimären Endpunkt gewählt gehabt und hat deshalb auch die ... (akustisch aufgrund der Internetübertragung unverständlich). Jetzt erstmalig im direkten Vergleich mit einer aktiven Substanz, mit dem Symkevi, war dies nicht mehr möglich, weil die Erwartungen dahin gehend nicht hoch waren, und deshalb wurde der Endpunkt, wie es auch sonst im klinischen Alltag üblich ist, ausschließlich als Nebenwirkungsendpunkt erfasst. Das möchte ich erst einmal dazu sagen, vielleicht kann Herr Bönisch noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bönisch, haben Sie noch ergänzend etwas vorzutragen? – Ich höre Sie nicht, Herr Bönisch.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Wir haben hier den Vergleich mit dem Symkevi, dem aktiven Komparator, durchgeführt und da wäre dann, um wirklich für diesen Endpunkt zu powern, wie wir das in der Vergangenheit mit den Placebovergleichen gemacht haben, hätte die Studienpopulation so in die Größe getrieben, dass wir die Studie kaum hätten durchführen können. Man muss bedenken, dass Symkevi auch schon die Exazerbationsrate um 35 Prozent gegenüber Placebo reduziert, und somit haben wir das hier über den Safety-Endpunkt erhoben. Allerdings hat das eine große klinische Relevanz. Das ist auch das, was im klinischen Alltag passiert, und wir sehen hier diese Reduktion der Exazerbationen, die als Ereignis der Grunderkrankung reduziert werden, sehr deutlich; einerseits die Reduktion aller Exazerbationen über diesem preferred term pulmonale Exazerbation der CF um ungefähr 70 Prozent. Aber auch wenn wir nach den schwerwiegenden Ereignissen schauen, also schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Exazerbationen, sehen wir eine deutliche Reduktion. Wir haben neun Ereignisse in der TEZ-IVA-Gruppe und nur ein einziges Ereignis in der Triplekombinationsgruppe bei den schwerwiegenden Exazerbationen; also auch hier eine deutliche Reduktion, die sogar statistisch signifikant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch, für diese Ergänzung. – Ich frage jetzt mal Frau Biester: Ist das für Sie ausreichend, was dazu ausgeführt wurde, oder Nachfrage?

**Frau Biester:** Ich glaube fast, dass der pU nicht viel mehr dazu sagen kann. Ich hatte Herrn Banik akustisch nicht gut verstanden, aber ich nehme an, dass das von Herrn Bönisch dann auch noch mal gesagt wurde mit der Power.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aus meiner Sicht, ja.

**Frau Biester:** Genau. – Was das nicht erklärt, und das können Sie wahrscheinlich jetzt auch nicht aufklären, ist, oder vielleicht können Sie etwas dazu sagen: Erfasst man dann überhaupt noch den Endpunkt? Wenn man sich dazu entscheidet, diesen Endpunkt erheben zu wollen, weil man zu viele Patienten dafür bräuchte, was nicht machbar erscheint – das lasse ich einfach mal so stehen –, muss man sich fragen, ob man dann das erfasst, was man erfassen möchte, wenn man das nur über die UE macht. Das wäre jetzt noch nicht geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich sehe, Herr Dr. Bönisch meldet sich. – Bitte schön, Herr Bönisch.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Wir hatten in der Studie 102 die Exazerbationen als Morbiditätsendpunkt präspezifiziert und definiert erfasst, wo wir auch eine deutliche Reduktion sehen: 60 Prozent weniger und auch weniger schwere Exazerbationen. Wenn wir bei der Studie 102 in die Safety schauen, sehen wir auch eine deutliche Reduktion der pulmonalen Exazerbation. Also, auch wenn das nicht 100-prozentig kongruent ist, ist es doch so, dass wir mit beiden Analysen, ob jetzt über den präspezifizierten Morbiditätsendpunkt oder auch über das Safetyset, sehen, dass die Exazerbationen deutlich reduziert werden und somit hier ein patientenrelevanter Zusatznutzen besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Herr Banik hat sich auch gemeldet. – Herr Dr. Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Das hat sich weitgehend erledigt. Ich wollte auch sagen, dass wir ... (akustisch unverständlich) einen sehr spezifischen Terminus haben, infektiöse Exazerbationen, pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose und deshalb, wie Herr Bönisch schon sagte, kann ... (akustisch unverständlich) sollte der Effekt keinesfalls infrage stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das kam jetzt nur sehr abgehackt an, lieber Herr Banik. Ich weiß nicht, wie es bei den anderen war. Da hat man es da besser verstanden?

**Frau Bickel:** Vielleicht noch einmal aus- und einwählen. Das hilft manchmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würde ich weitergeben an Frau Schulz, FB Med.

**Frau Schulz:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die sich an die klinischen Experten richtet. Inwiefern ist die Studienpopulation der eingereichten Studien für die in der vorliegenden Indikation erkrankten Patientinnen und Patienten repräsentativ, insbesondere hinsichtlich der vorliegenden Baseline-Charakteristika wie dem BMI; denn der mittlere BMI der Studienpopulation lag in beiden Anwendungsgebieten sowohl zu Therapiebeginn als auch nach der 24-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation im Normalbereich. Könnten Sie hierzu bitte ausführen? – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Schulz. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Dr. Schwarz, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Schwarz (Charité):** Danke. – Wenn man sich den Verlauf der Patienten über die letzten Jahre, Jahrzehnte anschaut, ist das Ziel, wenn die Patienten vom Kindesalter ins Erwachsenenalter transitiieren, immer eine normale Lungenfunktion, und der BMI wird eigentlich bei sehr vielen mittlerweile erreicht. Daher bildet sich die aktuelle BMI-Landschaft bei der Mukoviszidose sehr gut ab. Das ist eigentlich normal, das würde man so erwarten. Das sehen wir selbst bei Studien, an denen Patienten teilnehmen, bei denen eine schlechtere Lungenfunktion vorliegt, wo mittlerweile der BMI eigentlich im Normbereich liegt. Von daher würde ich das nicht hinterfragen; das würden wir im Moment eigentlich erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Ausführungen? Möchte sonst noch jemand von den Klinikern etwas dazu sagen? – Keiner. – Dann habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Bönisch im Nachgang zu dem, was Herr Banik gesagt hat, danach Frau Bickel, Frau Afraz und Frau Biester. – Herr Bönisch zunächst einmal.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Das hat sich mittlerweile erledigt; das war nur ein Nachtrag zu dem, was Herr Dr. Banik sagte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Studie der Heterozygoten, und zwar zur Studie 102. Da kritisiert das IQWiG, dass die Begleittherapie stabil gehalten werden musste, und vor diesem Hintergrund leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für die Endpunkte ab. Könnten Sie noch einmal genau sagen, was im Studienprotokoll war und warum das gegebenenfalls nicht angepasst werden konnte? Ist das anders als bei den Studien, die Sie sonst durchgeführt haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte dazu? – Herr Bönisch, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Im Studienprotokoll steht, dass die Patienten bereit sein sollten, eine konstante Begleitmedikation über die Studiendauer bereitzuhalten. Aber es steht auch drin, dass, wenn es für notwendig erachtet wird, eine Anpassung der Begleittherapie vorgenommen werden kann, sodass

die bestmögliche symptomatische Therapie umgesetzt werden kann. Man sieht das auch in den Daten, die wir eingereicht haben. Man sieht, dass es zum Beispiel über den Studienverlauf zu neuen Antibiosen kam, die am Anfang der Behandlung nicht auftraten. Interessanterweise sieht man auch hier, dass in der Placebogruppe häufiger neue Antibiosen, auch häufiger neue iv-Antibiosen gestartet werden mussten als in der Triplekombinationstherapie, sodass diese Anpassungen erfolgen konnten, auch erfolgten und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care adäquat umgesetzt werden konnte.

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

**Frau Bickel:** Ich wollte nachfragen, inwieweit das anders war im Vergleich zu den anderen Studien, die wir bislang gesehen haben. Wir hatten auch schon Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Noch mal zu dem Punkt: Das war auch etwas, was in den vorangegangenen Studienprotokollen ebenso war.

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

**Frau Bickel:** Ja gut, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Frau Afraz, bitte.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Nachfrage an die Kliniker. Ich wollte das mit dem BMI noch mal thematisieren, den wir gerade hatten und Sie nach Ihrer Einschätzung fragen, nach der Patientenrelevanz in der Erwachsenenpopulation. Wenn wir uns außerhalb des Untergewichts befinden – wir sind schon im Normalbereich –, dazu wollte ich Ihre Einschätzung wissen, wenn es noch Verbesserungen, wenn man die so nennen will, gibt, wie Sie das einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Afraz. – Wer möchte dazu? – Bitte winken oder klicken. – Herr Schwarz, bitte.

**Herr Dr. Schwarz (Charité):** Ich kann es noch einmal wiederholen: Zum einen geht man davon aus, dass die Werte zwar normal sind, aber das, was wir klinisch gesehen haben, und das ist extrem interessant, geht in die gleiche Richtung, was quasi gerade von der Firma berichtet wurde, dass sich die Patienten zum einen wirklich klinisch deutlich besser fühlen und belastbarer sind, und trotzdem oder vielleicht auch deshalb, weil die Erkrankung weniger konsumieren kann, deutlich an Gewicht zunehmen. Die stärksten Gewichtszunahmen, die wir aus der Community kennen, sind teilweise über 10 Kilo. Da sieht man, dass, selbst wenn ein Mensch normalgewichtig ist, zumindest in Zahlen, dann scheint noch nicht das Gewicht erreicht, was wir mit der gleichen Ernährung erreichen. Die Patienten essen nicht unbedingt mehr, sondern sie können es besser verstoffwechseln, was ein extrem positives Zeichen ist. Das heißt, trotz des normalen BMI sieht man aus meiner Sicht eine klinisch signifikante Verbesserung in diesem Bereich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Schwarz. – Ich schaue jetzt einmal zu den anderen Klinikern. Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan,

oder ist das okay, selbsterklärend? – Herr Sutharsan, Sie haben sich noch gemeldet dazu. – Herr Sutharsan, Sie müssten das Mikrofon einschalten. Wir hören keinen Ton. Jetzt tut sich etwas.

**Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen):** Wir in der Erwachsenenambulanz Mukoviszidose mussten jahrelang unsere Mukoviszidose-Patienten dazu anhalten, dass sie sich anders als die normal Gesunden hochkalorisch ernähren, um überhaupt das Gewicht zu halten oder zu steigern. Sie mussten mehrere Mahlzeiten, Zwischenmahlzeiten einlegen, unter anderem hochkalorische Kost wie Fresubin zu sich nehmen, um das Gewicht zu halten. Wir kennen die Beziehung zwischen BMI und Lungenfunktion, und uns war immer daran gelegen, dass das Gewicht nicht abfällt, und über die Jahre haben die CF-Patienten jetzt auch Modulatoren. Das erste war mit Lumacaftor und Ivacaftor, dann kam Tezacaftor/Ivacaftor und die Tripletherapie. Wir sehen über die Jahre mit dem CFTR-Modulator, dass sich das Gewicht gebessert hat. Trotzdem waren sie angehalten, sich auch weiter hochkalorisch zu ernähren, um das Gewicht auf einem guten Level zu halten. Wir sehen mit der neuen Triplekombination, dass das Gewicht unter anderem gehalten werden kann, wobei die Patienten die zusätzlichen Mahlzeiten zum Teil reduzieren können. Wir sehen deutliche Gewichtszunahmen bis zu 10 Kilo, wie es Herr Schwarz schon beschrieben hat. Es ist auch weiterhin wichtig, dass das Gewicht oben bleibt. Ich sehe es sehr positiv, dass die Patienten jetzt nicht fünf bis sechs Mahlzeiten oder Fresubin als hochkalorische Kost zu sich nehmen müssen, sondern das Positive an der Modulatortherapie ist, dass sie sich normal ernähren können und dass es ein gutes Zeichen ist, dass der Magen-Darm-Trakt unter den Modulatoren gut anspricht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt hat sich Herr Professor Tümmler noch gemeldet. – Herr Tümmler dazu, danach Frau Biester, Frau Teupen, Frau Bend. – Bitte schön, Herr Professor Tümmler.

**Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover):** Ja, meine Damen und Herren, die Besonderheit ist meines Wissens, dass das Entscheidende nicht mehr der BMI, sondern dass die Lungenfunktion so dramatisch besser geworden ist. Das konnte man mit der symptomatischen Therapie bisher nicht erzielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Tümmler, für diesen wichtigen Hinweis. – Jetzt habe ich Frau Biester und danach Frau Teupen, PatV, und Frau Bend, ebenfalls Patientenvertretung. – Frau Biester. Bitte.

**Frau Biester:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex, und zwar zu den nachgereichten Responderanalysen, zu den 15 Prozent – vielen Dank erst einmal, dass Sie die nachgeliefert haben –, was schön zeigt, dass man über die verschiedenen Domänen hinweg auf Basis der Responderanalysen eine konsistente Bewertung vornehmen kann, was vorher nicht möglich war. Es gibt vier Domänen, die für Kinder unter 14 Jahren nicht vorgesehen sind. Das sind Gewichtsprobleme, Therapie, die Belastung, Vitalität und Rollenfunktion. Sie haben das bei den MMRM-Analysen, die Sie im Modul 4 übermittelt haben, berücksichtigt und die Patienten aus der Analyse für diese Domänen herausgenommen, haben das aber für die Responderanalysen nicht gemacht. Da haben Sie das hineingenommen, ungeachtet dessen, ob das für Sie geeignet ist oder nicht. Das betrifft meines Wissens, soweit ich das gesehen habe, beide Anwendungsgebiete. Gibt es einen Grund dafür, oder war es ein Versehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Schmeding, bitte.

**Frau Schmeding (Vertex):** Ich muss ganz ehrlich gestehen, aufgrund der Zeit, in der Kürze, in der wir die Analysen gemacht haben, haben wir uns das entsprechend angeschaut und das, glaube ich, schlichtweg an der Stelle übersehen und es deshalb mit hineingenommen, was aber aus unserer Sicht den erheblichen Zusatznutzen, den diese Ergebnisse zeigen, nicht schmälert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schmeding. – Ich schaue, ob Frau Biester noch eine Nachfrage hat. – Frau Biester, bitte.

**Frau Biester:** Gut. – Das mag Ihre Bewertung sein, dass das den erheblichen Zusatznutzen nicht infrage stellt. Es geht darum, dass das auch von unabhängiger Stelle zu bewerten ist. Dafür bräuchte man die korrekten Auswertungen. Es wäre gut, wir hätten die richtigen Auswertungen und nicht die, die offensichtlich dann fehlerhaft sind, was passieren kann, aber das müsste korrigiert werden. Eine Anschlussfrage noch zu den Responderanalysen: Was Sie nicht dazu geliefert hatten, ist, wie die Response definiert war. Ist es die erstmalige, die dauerhafte, eine bestätigte Response? Was wurde gemessen?

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

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Zunächst einmal, wie Frau Schmeding schon gesagt hat: Wenn da ein Fehler unterlaufen ist, können wir das gerne noch einmal prüfen und schauen, inwieweit wir das für diese Domäne nachprüfen können. Ungeachtet dessen haben wir weitere Domänen, wo alle Patienten in die Bewertung eingehen müssen, und auch da sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen. Auch wenn in manchen Domänen vielleicht manche Analysen noch nachgebessert werden müssten, so haben wir doch immer noch insgesamt in mehreren Domänen den erheblichen Zusatznutzen. Ganz wichtig ist auch, was wir geliefert haben, die Analyse bis Woche 24, die Response.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Ergänzungen dazu jetzt von Herrn Dr. Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ich wollte nur das Methodische bestätigen. Bei der Analyse handelt es sich um die Responderanalyse über die 24 Wochen, das heißt sie hat im Studienverlauf bestanden. Es ist kein einzelner Zeitpunkt. Zu dem Ansprechen in den einzelnen Domänen denke ich auch, dass wir dahin gehend auf der sicheren Seite sind, dass bei den sehr jungen Patienten meines Erachtens dadurch keine zusätzliche Response entstanden sein kann. Wir sollten da eigentlich sogar konservativ sein. Trotzdem hat Frau Biester recht, es sollte alles stimmen, und das haben wir in der Eile tatsächlich nicht bemerkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Banik. – Wir gehen in der Fragerunde weiter. Jetzt habe ich Frau Teupen von der Patientenvertretung, dann Frau Bend von der Patientenvertretung, Herrn Lenzen, GKV-SV, Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und danach ist Herr Bönisch wieder dran, wenn er nicht vorher eine Frage beantworten muss und dann könnte er das sagen, was er jetzt in der Wortmeldung sagen will. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage zu den Heterozygoten, auch in der Studie 102 ab zwölf Jahre. Zu den UE und anderen Endpunkten gibt es eine Effektmodifikation vom IQWiG, bezogen auf das Alter unter 18/über 18. Wir sind jetzt nicht sicher, ob die Responderanalysen irgendetwas verändern würden. ... (akustisch unverständlich) der Kliniker. Sehen Sie ein Problem mit dem Alter? Können Sie sich das irgendwie erklären, oder sehen Sie da keine Relevanz? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Wer winkt oder wer schickt ein X? – Keiner winkt, keiner schickt ein X, keiner will mehr mitspielen. – Sehen Sie andere Leute als ich? Ich sehe keinen winken. Also, es geht um die Effektmodifikation. Wie bewerten Sie die differenzierte Betrachtung aus klinischer Sicht? – Herr Dr. Banik, Sie haben sich gemeldet. Wollen Sie dazu etwas sagen?

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ja gern, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte; in Verzweiflung, weil die Kliniker sich offenbar dazu nicht äußern möchten. Bitte schön, Herr Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Natürlich ist hier vorrangig die klinische Einschätzung gefragt. Ich will mich deshalb auch nicht vordrängen, aber für uns ist der Faktor Alter wieder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung geschuldet, sodass es so ist, dass ältere Patienten in ihrer Progredienz schon fortgeschrittener sind und deshalb die größeren Effekte auch bei den älteren Patienten erreicht und gezeigt werden können. Andere Unterschiede sehen wir da nicht und würden es auch nicht dahin gehend anders interpretieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich jetzt noch mal Herrn Bönisch, auch wieder pU, sehen Sie das auch so aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers?

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Das ist genau das, was Herr Banik gerade gesagt hat: Wir haben hier eine größere Einschränkung bei den Patienten, sodass diese Effekte dann leichter zu bewerten sind. – Ich habe gesehen, dass sich Herr Dr. Schwarz von der Charité auch mit dem Handzeichen gemeldet hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der ist hier gerade aufgetaucht mit dem Handzeichen. Herr Sutharsan hat gefragt, ob Frau Teupen ihre Frage präzisieren könnte. Aber ich gebe jetzt Herrn Schwarz das Wort, und vielleicht ist das selbsterklärend, damit Herr Sutharsan dann ergänzend vortragen kann. – Herr Dr. Schwarz, bitte schön.

**Herr Dr. Schwarz (Charité):** Ich hatte es schon einmal versucht, jetzt das zweite Handzeichen. – Letztendlich haben wir alle ein wenig gezögert, weil man das wahrscheinlich nicht so ganz pauschal beantworten kann. Es gibt ältere Patienten, die stabil sind, andere sind eingeschränkt, weil sie älter sind und eine fortgeschrittene Erkrankung haben. Deshalb ist es schwierig, das direkt und einfach zu beantworten. Aber so, wie es quasi im Vorgang schon besprochen wurde, ist meistens die Erkrankung fortgeschritten; dementsprechend kann man stärkere Effekte sehen. Aber ich will aus klinischer Sicht rückspiegeln, dass es nicht für alle älter gewordenen CF-Patienten gilt. Viele sind älter geworden, weil sie vielleicht keine ganz starken Ausprägungen haben oder die Therapie gut mitgemacht haben, das heißt, eine gute Therapieadhärenz als Patienten hatten. Also, es ist schon sehr differenziert zu betrachten. Deshalb waren, glaube ich, alle Kliniker etwas zögerlich, direkt eine Antwort zu geben. Das kann man nicht pauschal beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schwarz. – Jetzt nur als geschäftsleitender Hinweis für all diejenigen, die nicht täglich an den Anhörungen teilnehmen: Wenn Ihr Winken nicht erhört wird, weil wir nicht alle Kacheln vor uns sehen, weil wir im Augenblick doch eine ganze Reihe von Teilnehmern im Chat haben, kann man auch im Chat ein X schicken, dann wird man nicht übersehen. – Jetzt hat sich Herr Professor Tümmler gemeldet und danach Herr Sutharsan. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover):** Nur zur Klarstellung: Wenn Sie die Daten im langfristigen Maßstab sehen, wie Registerdaten, wo die Modulationstherapie schon sechs oder zehn Jahre läuft, sehen wir, dass gerade die jüngeren Patienten sogar noch mehr profitieren. Wenn Sie nur auf ein halbes bis ein Jahr schauen, ist es so, dass die Grundlage der Erkrankung und die Sprünge, die Sie am Anfang sehen von den stärker betroffenen Patienten größer sind. Aber der Benefit ist bei den jüngeren Altersstufen sogar langfristig nach den jetzigen Registerdaten höher. Wir können das in einem Maßstab von über fünf Jahren sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Tümmler. – Herr Sutharsan, wie gesagt, es geht um die vom IQWiG festgestellten Effektmodifikationen, zu denen die Vorredner schon Stellung genommen haben. Haben Sie dazu noch eine Ergänzung? – Dann habe ich noch Frau Stahl, die sich auch dazu gemeldet hat.

**Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen):** Wir sehen relativ viele Patienten und viele Modulatoren. Wie Herr Schwarz und Herr Tümmler schon gesagt haben: Es ist sehr unterschiedlich, und jeder Patient spricht unterschiedlich an. Wir haben viele Patienten, die jünger sind und sehr gut angesprochen haben. Wir haben viele ältere, die normal angesprochen haben. Das ist auch von den Komorbiditäten abhängig. Deshalb habe ich am Anfang gezögert, dazu überhaupt eine Antwort zu geben. Wir sehen, dass die jüngeren Patienten, die wir jetzt heterozygot oder auch homozygot eingeleitet haben, relativ sehr gut angesprochen haben. Auch die älteren Patienten haben gut angesprochen, aber bei uns haben gerade die jüngeren eigentlich formidabel angesprochen ... (akustisch unverständlich) sogar bis 35 bis 40 Prozent, was unter anderem nicht zu erwarten war. Aber diese Unterschiede haben wir gesehen. Das kann ich dazu beitragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt habe ich noch Frau Dr. Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose. Bitte schön, Frau Dr. Stahl.

**Frau Dr. Stahl (FGM, GPP):** In Ergänzung zu den Ausführungen meiner Kollegen kann man zudem sagen, dass das Ansprechen des CFTR-Kanals selbst bei jüngeren Menschen in der Regel besser ist als bei den älteren. Daher kann man auch sagen, es gibt eine gewisse Altersabhängigkeit des Ansprechens. Es ist immer die Frage, welche Endpunkte in den Studien verwendet werden. Wenn ich bei einem Patienten ein FEV1 messe, der eine normale spirometrische Lungenfunktion hat, gibt es irgendwann einen Zieleffekt, wo ich dann keine Verbesserung um 30 Prozent mehr sehen kann, was aber vielleicht bei Jüngeren mit einer eingeschränkten Spirometrie möglich ist. Um Effekte noch messen zu können, ist immer die Wahl der Methoden das Entscheidende. Aber die Aktivierung des CFTR-Kanals funktioniert in der Regel sogar bei jüngeren Menschen mit Mukoviszidose besser als bei den älteren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Stahl. – Frau Bickel, haben Sie dazu eine Frage, oder haben Sie sich jetzt in die Reihe gestellt?

**Frau Bickel:** Ich habe mich in die Reihe gestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Dann mache ich jetzt weiter mit Frau Bend von der PatV, dann Herr Lenzen, und danach wäre Frau Bickel dran, weil ich glaube, die Meldung von Herrn Bönisch hat sich erledigt; der müsste sich dann irgendwie bemerkbar machen. – Bitte schön, Frau Bend, PatV.

**Frau Dr. Bend:** Ich habe eine Frage an die Kliniker: Mich würde interessieren, wie die Kliniker die Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten gerade über eine längere Zeit einschätzen würden. Es gibt da, soweit ich weiß, schon Erfahrungen aus den Härtefallprogrammen, aus den Studien, über diese längere Zeit, weil die Zulassungsstudie nur vier Wochen lang war. Dann würde mich noch interessieren, wie stark die Kanalfunktion durch diese Dreifachkombination wiederhergestellt werden kann. Kann man das sagen? Gibt es die Möglichkeit eines Vergleichs, vielleicht mit Genträgern, in der Richtung, oder Patienten mit einer unklaren Diagnose im Graubereich? Das wären die zwei Themenbereiche.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Professor Tümmler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover):** Ja, meine Damen und Herren, ich möchte mich nur zur Verbesserung der CFTR-Funktion äußern. Wir sehen mittlerweile, dass wir bei einer Minderheit der Patienten eine ähnliche CFTR-Funktion wie bei gesunden Genträgern erzielen können. Wir sehen eine sehr große Bandbreite, die in gewisser Weise gewebsabhängig ist, sodass wir individuelle Signaturen sehen, aber die Patienten sich in der Regel mindestens in dem Graubereich bewegen, in dem wir über die sogenannten von CFTR assoziierten Erkrankungen sprechen, oder aber im Normalbereich sind. Normalbereich dann aber auch klassischerweise in der sogenannten unteren Quartile, also nicht bei 50 Prozent, aber im Normbereich bezüglich der CFTR-Funktion – sowohl im Darm als auch in der Lunge als auch in der Schweißdrüse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Tümmler. – Jetzt hat sich noch Herr Dr. Schwarz, Charité, gemeldet. – Bitte schön, Herr Dr. Schwarz.

**Herr Dr. Schwarz (Charité):** Das, was Herr Tümmler gerade gesagt hat, kann ich nur bestätigen. Die meisten Daten gibt es zum Schweißtest. Da sieht man, dass der Großteil – fast alle, muss man sagen; die Frage ist, ob man Homozygote oder Heterozygote hat – in diesen Graubereich zwischen 30 und 60 mmol kommt und das, was man vorher vielleicht gar nicht so erwartet hatte, dass Patienten unter diesem Graubereich sind, also unter 30 mmol, sehen wir doch recht häufig. Das spiegelt, glaube ich, ganz gut wider, auch wenn es keine lineare Korrelation ist, wie gut die CFTR-Funktion wieder hergestellt wurde. Bei diesen an großen Zentren sehr selten angewendeten Methoden wie der Nasal-Potenzial-Messung oder der Gleichstrommessung aus den Darmproben sieht man das letztendlich noch genauer. Aber das kann man gut wiedergeben.

Das andere waren longitudinale Daten, nach denen Frau Bend gefragt hat. Da haben wir schon seit Jahren im Rahmen von Studien viel Erfahrung, wo Patienten schon über zwei Jahre mit Kaftrio, mit der Dreifachtherapie und Kalydeco therapiert werden, dann aus dem Härtefallprogramm, das erwähnt wurde, und zusätzlich mit den Patienten, die originär die Zulassungsindikation seit dem 21. August haben. Da sieht man – auch über die lange Sicht, muss man sagen –, dass diese Daten nicht nur einen Kurzzeiteffekt haben, sondern dass sich das eigentlich über die Zeit, in der wir die Patienten alle beobachten, sehr stark stabilisiert. Vor allem bei den schwerkranken Patienten gibt es Patienten, die wieder exazerbieren und bei denen wir denken, na ja, wir haben die jetzt von der Lungentransplantationsliste heruntergenommen, vielleicht muss man die wieder aktiv listen. Bis jetzt haben wir es bei keinem machen müssen. Von daher bestätigt sich weiterhin eigentlich in allen Domänen mehr oder weniger, dass diese Effekte, die von den Patienten auch berichtet werden, stabil bleiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ausführungen, Herr Dr. Schwarz. – Ich habe jetzt noch Herrn Dr. Sutharsan, danach hätte Herr Lenzen das Fragerecht, dann Frau Bickel. – Herr Dr. Sutharsan, bitte schön.

**Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen):** Ich wollte noch mal auf die Frage von Frau Bend mit dem patientenrelevanten Outcome-Parameter eingehen. Wir haben uns bei den Patienten, die im Härtefallprogramm eingeschlossen sind, einmal die CFQ-R-Punkte angeschaut. Diese haben wir über den Zeitverlauf von sechs bis neun Monaten verfolgt. Ich habe die Tabelle vor mir. Es sind insgesamt 24 Patienten. Die hatten eine Baseline von 46 Punkten CFQ-R. Wir haben aktuell bei allen, die zur Verlaufskontrolle gekommen sind, einen Mittelwert des CFQ-R von knapp 84, also eine Verbesserung um circa 40. Das ist deutlich besser als das, was in den Studien gezeigt wurde. Man muss aber sagen: Hier sind es Patienten, die alle einen FEV1-Wert kleiner 40 Prozent, immer noch häufig Infektexazerbationen hatten und eigentlich schon auf der Liste der Lungentransplantation standen. Es waren viele jüngere Patienten, die relativ gut profitiert haben. Draus erklärt sich, glaube ich, diese Verbesserung mit dem Lebensqualitätsfragebogen. Wie Herr Schwarz und Herr Tümmler schon sagten, ist der Schweißtest wirklich statistisch signifikant oder über dem hinaus deutlich abgefallen. Das ist auch ein Beleg dafür, dass es den Patienten wirklich gut geht. – Das kann ich hinzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen, GKV-SV, dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Lenzen, bitte.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Wie bewerten Sie den Stellenwert bei den homozygoten Patienten der beiden bisherigen Therapieoptionen? Ein Patient, der jetzt auf Lumacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor ... (akustisch unverständlich).

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Wer winkt, der schickt etwas? – Herr Schwarz hat geschickt.

**Herr Dr. Schwarz (Charité):** Es war etwas abgehackt, aber ich denke, es ging um die Frage, wenn Patienten vorher eine andere Alternative bei dem homozygoten Mutationsstatus haben, ob die Orkambi oder Symkevi vorhalten und dieses dann der Benefit ist, richtig? – Ja, okay. – Also, da sieht man eine deutliche Besserung. Gerade bei den Patienten, bei denen es möglich war, waren sehr viele wirklich auf einer dieser Vortherapien. Man muss sagen, bei denen, die vorher homozygot sind, noch keine Vortherapie haben, dass da der Sprung meistens stärker ist. Man sieht eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, aber auch vor allem der Symptomatik. Unter Symkevi/Orkambi hatten die meisten Patienten immer noch Sputum, mussten jeden Tag wirklich viel Sputum produzieren. Das ist etwas, was wir bei fast allen Patienten unter Kaftrio oder Kalydeco sehen, dass sie nach drei, vier Tagen so gut wie gar kein Sputum mehr haben, die Nasennebenhöhlen irgendwie freier sind und sich Geschmacks- und Geruchssinn ändern. Das haben wir eigentlich nicht so stark oder gar nicht unter Symkevi oder Orkambi gesehen. Von daher sind da deutliche klinisch relevante Verbesserungen nach der vorher stattgefundenen Therapie mit Symkevi/Orkambi und dem Wechsel auf Kaftrio zu sehen. – Ich hoffe, Sie haben jetzt alles verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schwarz. – Ergänzend noch Herr Dr. Sutharsan. Dann würde ich Herrn Lenzen fragen, ob seine Frage beantwortet ist. – Herr Sutharsan, bitte.

**Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen):** Ich glaube, der Kollege Dr. Schwarz hat schon alles gesagt. Im Prinzip trifft das alles zu. Wenn man die Möglichkeit mit den

drei Kombinationen hat, die einzelnen Ergebnisse aus den Studien und aus der klinischen Erfahrung kennt und wenn man dann vor den Patienten steht, welche Therapie ist für den am besten, muss man klar sagen: Es ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit Hauptmanifestation der Lunge. Wenn die Lunge dann die Mortalität bestimmt, möchte ich, dass der Progress der Erkrankung mit der bestmöglichen Therapie aufgehalten wird. Wenn es Ihr oder mein Kind wäre, will ich natürlich für mein Kind das Beste, damit es irgendwann ein normales Leben führen kann, ohne Hospitalisierung, ohne häufige Exazerbation, ohne die ständigen Infusionstherapien im Krankenhaus oder zu Hause. Anhand der Daten, die wir jetzt in der Studie haben und auch klinisch sehen und das nicht nur bei der Lunge, sondern auch den anderen Organe, muss man schauen – und auch, was Sie letztendlich über G-BA und IQWiG bewerten –: Was ist der erhebliche Nutzen für meine Patienten? Da sehe ich momentan, dass die Tripletherapie gerade für die Patienten, natürlich in Abwägung der Nebenwirkungen, die optimale Therapie ist. – Das kann ich dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich noch Frau Dr. Hammermann gemeldet, und dann würde ich wieder zurückspielen an Herrn Lenzen. – Frau Dr. Hammermann, bitte.

**Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP):** Ich wollte noch einmal betonen, dass man gerade bei den jüngeren Patienten, die sozusagen ins Zulassungsalter hineinwachsen, doch eine deutliche Verbesserung spürt, wo man eigentlich sagt, die sind bis dahin – in Führungszeichen – „klinisch relativ stabil“ in ihrem Verlauf gewesen, die aber doch einen deutlichen Zusatznutzen von der Therapieumstellung auf Kaftrio haben – mit Zuwachs der Lungenfunktion, aber auch einer Stabilisierung der Situation einer besseren Lebensqualität. Es ist eindeutig bemerkbar, dass die Umstellung in dieser Patientengruppe, gerade der jüngeren Patienten, wirklich einen sehr guten Effekt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Hammermann. – Jetzt schaue ich zu Herrn Lenzen. Herr Lenzen, ist Ihre Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Dr. Lenzen:** Das heißt, die bisherigen Optionen würden Sie im Prinzip gar nicht mehr weitergeben; habe ich das jetzt mal so ganz kurz zusammengefasst. Lumacaftor und Tezacaftor, Ivacaftor für die Homozygoten. Lumacaftor ... (akustisch unverständlich)

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

**Herr Dr. Schwarz (Charité):** Ja, genau, würde ich so bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hammermann nickt auch. Jawohl. – Frau Hammermann, wollen Sie ergänzen?

**Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP):** Wir haben die Option im Augenblick erst ab zwölf Jahren. Dementsprechend könnten wir dann erst die Umstellung machen, aber es ist dann tatsächlich so, dass das die klinische Empfehlung da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. Da sehe ich Einvernehmen. – Herr Lenzen, okay? – Okay. Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Herr Lenzen hat quasi schon gefragt, ob das der neue Therapiestandard ist; das habe ich jetzt so wahrgenommen. Sehen Sie in der Praxis Nebenwirkungen im Vergleich zur Tezacaftor/Ivacaftor- oder Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie oder durch die Tripletherapie? Dann noch

eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Ist auch eine Zulassungserweiterung für Kinder unter zwölf Jahren und für welche Altersgruppen dann geplant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fangen wir mit den Nebenwirkungen an. Kliniker, kann man dazu etwas sagen? – Herr Privatdozent Dr. Schwarz, bitte schön, und dann Frau Dr. Hammermann.

**Herr Dr. Schwarz (Charité):** Ja, interessanterweise eher weniger Nebenwirkungen, was bei einem Medikament erstaunlich ist, das noch besser wirkt als die vorherige Generation. Die Wirkungen, die man am Anfang sieht, gerade die ersten Tage und dann die ersten Wochen, sind eher Nebenwirkungen, die durch eine extrem gute Wirkung erzielt werden, eben diese vermehrte Sputumproduktion, die eigentlich nach drei Stunden einsetzt, was die Patienten berichten: Es fängt an zu sprudeln, dann auch zum Teil Veränderungen im abdominellen Bereich, auch die Nasennebenhöhlen. Das sind alles Dinge, die eher mit der extrem guten Wirkung assoziiert sind. Dann gibt es wenige seltene Nebenwirkungen, die immer wieder beschrieben wurden, die aber nicht mehr, aus meiner Sicht sogar eher weniger sind als das, was man vorher unter Orkambi oder Symkevi gesehen hat. Von daher gibt es aus klinischer Sicht keine bessere Balance mit diesem Medikament im Vergleich zum alten. Wir haben mittlerweile an die 200 Patienten gesehen. Von daher ist das auch relativ breit; das wissen wir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schwarz. – Jetzt Frau Hammermann, dann Herr Sutharsan und dann Herr Bönisch zur Zulassungserweiterung. – Bitte schön, Frau Dr. Hammermann.

**Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP):** Ich kann das nur bestätigen, was Herr Schwarz gesagt hat. Wir haben am Anfang diese durch die Wirkung bedingten Erscheinungen wie eine Bauchschmerzsymptomatik, wie dieses vermehrte Sekret, durchaus auch Kopfschmerzen, aber das ist wirklich eine Sache der Einstellungsphase und dann im Vergleich zu den anderen Kombinationen im Verlauf bislang eigentlich dauerhaft weniger Nebenwirkungen bei den Patienten, die wir haben. Im Gegensatz zu den anderen Kombinationen, wo durchaus auch mal die Therapie beendet werden musste, weil sie nicht verträglich war, haben wir hier noch nicht gesehen, dass das notwendig gewesen wäre.

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

**Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen):** Ich kann mich den Kollegen nur anschließen. Mir ist vor allem bei meinen Patienten aufgefallen, dass sie nach Einleitung relativ viel gehustet haben, was ein Beweis war, dass das gut mobilisiert hat und dass es nach und nach nachgelassen hat. Genauso wie wir in den Studien gesehen haben, dass gerade Patienten mit Symkevi über den Verlauf der Studie mehr Husten hatten als die Patienten, die die Triplekombination hatten. Wir hatten gerade in den Studien auch im normalen Real-World-Life, dass am Anfang in den ersten Tagen die Nebenwirkungen doch häufig aufgetreten sind, aber relativ rasch nachgelassen haben, wie Kopfschmerzen oder Husten oder vermehrtes Sputum, und das im Vergleich zu den anderen Patienten, die eine Modulatorentherapie oder auch die anderen hatten. Ich glaube, man muss auf die Nebenwirkungen schauen, das ist ganz klar, aber es ist im Vergleich zu den vorherigen Modulatoren ähnlich sicher, und man kann das gut einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sutharsan. – Jetzt noch Herr Bönisch zum Themenkreis: Ist Zulassungserweiterung für die unter Zwölfjährigen geplant? – Bitte schön.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Wie heute schon von den Klinikern angesprochen wurde, ist es so, dass es eine Erkrankung ist, die von Geburt an besteht und je früher man die CFTR-Funktion auf ein so normales Maß wie möglich bringen kann, umso besser ist es für die Patienten. Deshalb wollen wir auch jüngere Patienten mit dieser Therapie behandeln können, um schon im Kindesalter die CFTR-Funktion wieder dahinzubringen, um den Verlauf der Krankheit positiv zu beeinflussen, dass diese Symptome, die sich später manifestierten, gar nicht erst auftreten. Wir führen dazu auch Studien durch. Die Studie mit den sechs- bis elfjährigen Patienten ist bereits abgeschlossen; da wird es eine Zulassungserweiterung geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich habe jetzt das Datum nicht verstanden. Wann soll die Studie abgeschlossen sein?

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Die Zulassungsstudie ist bereits abgeschlossen. Die Zulassungserweiterung ist natürlich noch nicht so weit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Okay, alles klar. Darum ging es nur. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Genau das wollte ich wissen, danke schön. Das hat sich jetzt erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Danke. – Dann sehe ich keine weiteren Wortmeldungen mehr und würde den pharmazeutischen Unternehmer bitten, wenn er es möchte, aus seiner Sicht jetzt den Verlauf der letzten 70 Minuten noch einmal nachzuspielen, ohne das alles auswendig vortragen zu müssen. Wer macht die Zusammenfassung? Machen Sie das wieder, Frau Schmeding? – Okay, Frau Schmeding, Sie haben das Wort.

**Frau Schmeding (Vertex):** Ich versuche mich in einer Zusammenfassung. – Velen Dank, Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich denke, wir haben heute viel diskutiert, viel gelernt. Zusammenfassend noch einmal zur zystischen Fibrose, einer seltenen lebensbedrohlichen Multiorganerkrankung, die viele verschiedene Organe betrifft: Wir haben gehört, zumeist ist die Lungenerkrankung betroffen. Acht von zehn Betroffenen sterben daran weiterhin recht früh. Doch jetzt ist es durch den Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren möglich, diese Krankheitsursache zu adressieren und die Krankheitsprogression zu bremsen. Diese Dreifachkombination mit dem neuen Wirkstoff baut auf dem bestehenden Wirkprinzip und der Wirkstoffkombination auf. Wir haben gesehen, dass wir hier deutlich bessere Ergebnisse erzielen können; und das sowohl für die homozygoten Patienten gegenüber einem aktiven Komparator als auch für die heterozygoten Patienten, wo wir hier erstmals überhaupt eine kausal zugelassene Therapie haben. Wir haben es für beide Anwendungsgebiete gesehen, jeweils in randomisierten kontrollierten Studien über 24 Wochen. Wir haben gesehen, dass sich die Lungenfunktion in bisher nicht gesehener Weise erhöht hat, Exazerbationen und Hospitalisierung deutlich reduziert und auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maß gesteigert werden konnte. Hier haben wir sehr lange diskutiert. Wir haben das beim Dossier entsprechend eingereicht und den erheblichen Zusatznutzen hergeleitet, quantifiziert über Hedge's g und haben im Rahmen der Stellungnahme die Responderanalysen aufgrund des Methodenpapiers nachgereicht, das während des Prozesses vom IQWiG veröffentlicht wurde. Das heißt, wir haben hier für die Lebensqualität eine validierte minimale important difference und dort erheblichen Zusatznutzen gezeigt als auch mit dem vierfach erhöhten Responderkriterium. Insofern: Erhebliches Ausmaß der Steigerung der Lebensqualität. Ebenfalls haben wir gehört, dass ein normales Leben für die Patienten mit CF durch die Gabe der Dreifachkombination insofern möglich erscheint. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns in der letzten guten Stunde Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere an die klinischen Experten. Wir werden das, was diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen und zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Einen schönen Resttag für diejenigen, die nicht mehr an der weiteren Anhörung teilnehmen. Herzlichen Dank für das, was Sie gerade an Antworten gegeben haben. Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 16:12 Uhr