

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoffe Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor  
(D-605, D-608, D-609, D-619, D-623, D-624)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2021  
von 16:27 Uhr bis 17:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Schmeding  
Herr Dr. Dr. Patchev  
Frau Dr. Kräss  
Herr Dr. Goertz  
Herr Petry  
Herr Dr. Obermeier

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

Herr Kahnert  
Frau Dr. Wöhling

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

Frau Maier-Merck  
Frau Lietz

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

Herr Dr. Stehling

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Jena (UKJ):**

Herr Dr. Lorenz (nicht zugeschaltet)

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

Herr Hartmann  
Frau Dr. Dietz

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:27 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bitte diejenigen um Verzeihung, die jetzt neu hinzugekommen sind. Wir haben knapp 30 Minuten Verspätung. Die vorangegangenen Anhörungen hatten sich etwas in die Länge gezogen.

Wir sind im Bewertungsverfahren Ivacaftor/Tezacaftor plus Ivacaftor für neue Anwendungsgebiete in verschiedenen Verfahren. Wir haben zum einen Ivacaftor/Tezacaftor plus Ivacaftor bei homozygoter F508del-Mutation ab sechs bis elf Jahren – das Anwendungsgebiet A betrifft Dossier 608 und Dossier 623 –, Ivacaftor/Tezacaftor plus Ivacaftor bei heterozygoter F508del-Mutation ab sechs bis elf Jahren – Anwendungsgebiet B betrifft Dossier 609 und 624 –, Ivacaftor bei Gating-Mutation ab vier bis unter sechs Monaten – Anwendungsgebiet C, Dossier 605 – und Ivacaftor bei R117H-Mutation ab vier bis unter sechs Monaten – Anwendungsgebiet D ist Dossier 619.

Das Ganze ist vom IQWiG unter dem 25. Februar 2021 bewertet worden. Zu diesen Bewertungen des IQWiG haben Stellung genommen Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd als pharmazeutischer Unternehmer, als klinische Fachexperten Herr Privatdozent Dr. Stehling, Universitätsklinikum Essen, hier Klinik für Kinderheilkunde III, und Herr Lorenz, Universitätsklinikum Jena, dort der Leiter des Mukoviszidosezentrums, bezogen auf das Anwendungsgebiet B, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zum Anwendungsgebiet A und B, BIO Deutschland e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Vertex müssten anwesend sein Frau Schmeding, Herr Dr. Patchev, Frau Dr. Kräss, Herr Dr. Goertz, Herr Petry und Herr Dr. Obermeier, dann Herr Dr. Stehling vom Universitätsklinikum Essen als Kliniker, Herr Dr. Lorenz aus Jena – ich sehe ihn nicht –, Herr Kahnert und Frau Dr. Wöhling von BIO Deutschland, Herr Hartmann und Frau Dr. Dietz von AbbVie, Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Maier-Merck und Frau Lietz vom BPI. Ich frage noch einmal nach Herrn Dr. Lorenz vom Universitätsklinikum Jena. – Er fehlt nach wie vor. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu den in Rede stehenden Bewertungen des IQWiG vom 25. Februar Stellung zu nehmen. Dann würden wir zu allen Anwendungsgebieten in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Petry.

**Herr Petry (Vertex):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut über Ivacaftor, den Therapiestandard der CFTR-Modulation, zu sprechen, zum einen – das wurde schon angedeutet – als Monotherapie für vier bis fünf Monate alte Patienten mit einer R117H- oder Gating-Mutation, zum anderen als Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor für Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren.

Durch die kurzfristige Zusammenlegung der Anhörung für beide Produkte, die bei uns zum Teil durch unterschiedliche Teams betreut werden, sind wir heute ausnahmsweise zu sechst seitens des pU vertreten. An dieser Stelle noch einmal vielen Dank für die Ausnahmeregelung.

Mein Name ist Dennis Petry. Ich bin bei Vertex im Market Access tätig und habe das Dossier für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor verantwortet. Der Verständlichkeit halber – um das

Ganze einfacher zu machen – werden wir uns nachfolgend lediglich auf Tezacaftor/Ivacaftor beziehen.

Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich Ihnen gern kurz die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw. in dem derzeitigen Format sie selbst sich vorstellen lassen. – Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex):** Danke schön. – Annette Schmeding ist mein Name. Ich leite von Vertex die Abteilung Market Access und übergebe an meine Kollegin Frau Dr. Kräss.

**Frau Dr. Kräss (Vertex):** Guten Tag! Mein Name ist Julia Kräss. Ich bin im Market-Access-Team von Vertex und verantwortlich für das Dossier Ivacaftor für Säuglinge von vier bis fünf Monaten. Damit übergebe ich an Herrn Dr. Dr. Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Guten Tag! Mein Name ist Patchev. Ich bin Arzt und bei Vertex zuständig für die pädiatrischen Indikationen in der CF und übergebe an Herrn Goertz.

**Herr Dr. Goertz (Vertex):** Mein Name ist Ralf Goertz. Ich bin Biostatistiker und in dieser Eigenschaft zuständig für die vier bis fünf Monate alten Säuglinge. Dann übergebe ich an Herrn Obermeier.

**Herr Dr. Obermeier (Vertex):** Mein Name ist Michael Obermeier. Ich bin ebenfalls Biostatistiker und bin verantwortlich für die Methodik des Tezacaftor/Ivacaftor-Dossiers sechs bis elf Jahre und gebe zurück an Herrn Petry.

**Herr Petry (Vertex):** Vielen Dank. – Der Schwerpunkt von Vertex ist die zystische Fibrose. Wir forschen 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. Daher entwickeln wir unsere Therapien kontinuierlich weiter hin zu neuen, noch selteneren Mutationen oder – im heutigen Falle – hin zu jüngeren Patientenpopulationen.

Die zystische Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Das mittlere Sterbealter in Deutschland liegt bei lediglich 34 Jahren. Die Ursache der Mukoviszidose ist ein Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Bei Menschen, die an zystischer Fibrose erkrankt sind, führen Mutationen im CFTR-Gen dazu, dass kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein produziert wird bzw. der Chloridionenkanal in seiner Funktion stark eingeschränkt ist. Sehr früh bereits präsent sind Schäden an der Bauchspeicheldrüse und der Lunge, die im Verlauf der Erkrankung bis hin zum Organversagen führen. Haupttodesursache von Patienten ist dabei die Lungenbeteiligung. Hieran versterben acht von zehn Patienten.

Die Schäden an der Bauchspeicheldrüse führen zu Verdauungsstörungen, der verminderten Aufnahme von Nährstoffen bis hin zu Gedeihstörungen bereits bei Säuglingen. Außerdem entwickeln viele Patienten einen Diabetes.

Um derartige Schädigungen zu verhindern, muss das Ziel entsprechend darin bestehen, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu verlangsamen. Von der Relevanz dieses frühen Therapiebeginns zeugt das 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführte Neugeborenencreening für CF. Für Diagnostik wie auch für Therapie gilt: je früher, desto besser.

Die Strategie von Vertex ist es nun, präzise, hochinnovative Arzneimittel zu entwickeln, die die zugrunde liegende Krankheit adressieren. Im Kontext der CF nennen wir das die CFTR-Modulation. Diese sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder funktioniert und somit die Krankheitsprogression

gebremst werden kann. Es ist dabei unser Ziel, die Medikamente den betroffenen Patienten immer früher zur Verfügung stellen zu können. Deshalb haben wir bei beiden heute zu besprechenden Wirkstoffen die Indikation auf jüngere Patienten erweitert, im Falle von Ivacaftor auf Patienten im Alter von lediglich vier bis fünf Monaten, bei Tezacaftor auf Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren. Damit können jetzt auch diese Altersgruppen bestmöglich versorgt werden.

Mit den Patienten mit R117H- oder Gating-Mutationen im Alter von vier bis fünf Monaten legen wir für Ivacaftor die gleiche Studie vor, die wir bereits letztes Jahr zweimal diskutiert haben, nur eben heute für eine noch jüngere Alterskohorte, die der vier bis fünf Monate alten Säuglinge. Die Studie zeigt insbesondere eine Verbesserung des Schweißchlorids. Darin hat die EMA erneut die Bestätigung des klinischen Nutzens von Ivacaftor gesehen.

Basierend auf dieser Studie und eines Evidenztransfers hat der G-BA bereits für die sechs bis elf Monate jungen und einjährigen Patienten einen Zusatznutzen attestiert. Jetzt liegen auch positive Daten für die vier bis fünf Monate jungen Säuglinge vor. Diese ermöglichen einen Evidenztransfer und somit die Ableitung eines Zusatznutzens.

Tezacaftor/Ivacaftor ist an Patienten indiziert, die entweder homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation aufweisen.

Für Tezacaftor/Ivacaftor liegen mehrere Studien vor, zum einen die pivotale einarmige 24-wöchige Studie. Diese wird ergänzt von einer randomisierten achtwöchigen Studie und darüber hinaus von einer 96-wöchigen Verlängerungsstudie. Somit liegt Evidenz für Tezacaftor/Ivacaftor über insgesamt drei Studien und einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen vor. Wir sind daher der Meinung, dass auf dieser Basis ein Zusatznutzen ableitbar ist.

Bei den homozygoten Patienten sehen wir konsistent über alle Studien ein sehr gutes, der zVT vergleichbares Wirksamkeitsprofil. Bezüglich der Sicherheit erwies sich Tezacaftor/Ivacaftor als eine mit Vorteilen versehene Therapiealternative gegenüber der zVT, insbesondere hinsichtlich der respiratorischen Ereignisse und schwerwiegender pulmonaler Exazerbationen. Ärzte haben damit bei den homozygoten Patienten eine zweite kausale Therapieoption, um patientenindividuell und zusammen mit ihren Patienten entscheiden zu können, von welcher Therapie diese am meisten profitieren. Für Kinder, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation aufweisen, ist Tezacaftor/Ivacaftor die erste kausale und nun auch frühzeitig einsetzbare Therapieoption, und das mit einem überzeugenden Wirksamkeitsprofil und auch mit einem Sicherheitsprofil ähnlich wie Placebo.

Insgesamt stellt sich bei beiden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen in den jeweiligen Altersklassen die Frage: Sollten nicht auch diese Alterskohorten frühestmöglich mit CFTR-Modulatoren therapiert werden? Sollte hier nicht auch das Ziel sein, die Obstruktion zu verhindern, den Gesundheitszustand stabil zu halten und die immer noch zu kurze Lebenserwartung zu verlängern?

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, damit bin ich mit meiner Einführung am Ende und würde, wenn Sie gestatten, das Wort an Herrn Dr. Dr. Patchev für den medizinischen Teil übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann Herr Dr. Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Um es vorwegzunehmen: Die Fragen meines Kollegen können wir alle mit Ja beantworten. Es ist unser Ziel, die Progression zu verhindern und die Patienten möglichst lange gesund zu halten. Denn Mukoviszidosepatienten leiden bereits vor ihrer Geburt. Die Organschäden und Symptome werden im

Kindesalter immer mehr und immer stärker. Im jungen Erwachsenenalter sind die meisten Patienten bereits deutlich beeinträchtigt, was vor allem von einer Lungenfunktion bezeugt wird, die gerade bei der Hälfte von Gesunden liegt. Ein älteres Erwachsenenalter gibt es für diese Patienten leider nicht. Es ist eine chronische, progressive, lebensverkürzende Erkrankung.

Die Genotypen, um die es heute geht, unterscheiden sich lediglich darin, wie schnell sich der Teufelskreis der Progression dreht. Bei den Patienten mit zwei F508del-Mutationen oder mit den Gating-Mutationen dreht sich dieser schnell, und die Organschäden treten gehäuft und auch früh auf. Die Patienten sind früh beeinträchtigt.

Bei den Patienten mit den Restfunktionsmutationen dreht sich der Teufelskreis im Vergleich langsamer, aber dennoch schnell genug, dass auch diese Patienten im jungen Erwachsenenalter eine deutlich beeinträchtigte Lungenfunktion zeigen und circa 20 bis 30 Jahre früher versterben als Personen ohne Mukoviszidose.

Die unterschiedliche Dynamik ergibt sich aus der Genetik. Bei zwei F508del-Mutationen erreichen kaum funktionsfähige CFTR-Kanäle die Zellmembran. Bei Gating-Mutationen sind diese Kanäle zwar da, aber sie sind verschlossen, sie funktionieren nicht richtig. Bei Restfunktionsmutationen erreichen zwar ein bisschen funktionsfähige Proteine die Membran, allerdings reicht diese Restfunktion nicht aus, um die Erkrankung oder deren Progression zu verhindern.

Tezacaftor korrigiert nun den Proteindefekt der F508del-Mutation und auch der Restfunktionsmutationen und führt dazu, dass das Kanalprotein überhaupt wieder die Zellmembran erreicht, dort hingebacht wird und dort auch stabil verankert wird.

Ivacaftor wirkt wie eine Art Holzkeil, den man unter eine zufallende Tür steckt; das heißt, der Kanal wird vermehrt offengehalten und dadurch in seiner Funktion verstärkt.

Insgesamt wird durch die heute besprochenen CFTR-Modulatoren in allen Anwendungsgebieten genau der Effekt adressiert, der die Erkrankung und deren Progression verursacht. So ist es auch logisch, dass, wenn der krankheitsverursachende Defekt früher adressiert wird, wir weniger Schäden im Laufe der Zeit durch diesen Defekt entstehen lassen. Das soll heißen: Je früher die kausale Therapie beginnt, desto stärker können wir den Teufelskreis der Progression bremsen.

Im Anwendungsgebiet der Kinder mit den Restfunktionsmutationen ist Tezacaftor/Ivacaftor die einzige kausale Therapieoption, also die einzige Option, die die Kanäle wieder zur Membran bringt, dort stabil verankert und dem krankheitsverursachenden Defekt direkt entgegenwirkt.

In dem Anwendungsgebiet bei den Kindern mit zwei F508del-Mutationen ist Tezacaftor/Ivacaftor die zweite kausale Option neben der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Lumacaftor/Ivacaftor. Allerdings gibt es einen nicht unerheblichen Anteil von Patienten, für die Lumacaftor/Ivacaftor aus verschiedenen Gründen nicht infrage kommt, zum Beispiel, weil es probiert wurde und es Nebenwirkungen gab oder weil man diese gar nicht erst riskieren wollte oder weil das Kind Antimykotika benötigt, weil die Lunge schon stark von Pilzen befallen ist, wo Arzneimittelwechselwirkungen die gleichzeitige Gabe von Lumacaftor verbieten. Für alle diese Patienten ist Lumacaftor/Ivacaftor keine Option. Für alle diese Patienten ist Tezacaftor/Ivacaftor somit die einzige kausale Therapieoption.

Wir legen hinreichend Hinweise vor, die zeigen, dass Tezacaftor/Ivacaftor in beiden Populationen bei diesen Kindern einen deutlichen patientenrelevanten Zusatznutzen hat. Die CFTR-Funktion wird verbessert, Schweißchlorid wird gesenkt, und wir sehen auch nachhaltige Verbesserungen der Lungenfunktion vor allem anhand der Langzeitdaten, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben, und wir sehen ein sehr gutes und gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor sogar verbessertes Sicherheits- und Wechselwirkungsprofil, was im klinischen Alltag besonders wichtig ist.

Im Anwendungsgebiet von den Säuglingen möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf zwei exemplarische Parameter lenken: Schweißchlorid und Fäkalelastase. Der Salzgehalt von Schweiß bei den Mukoviszidosepatienten ist circa dreimal höher als bei Gesunden. Sie erinnern sich vielleicht aus früheren Anhörungen an den mittelalterlichen Text: Das Kind, dessen Stirn beim Kuss salzig schmeckt, ist verhext und wird bald sterben.

Ivacaftor senkt über 24 Wochen das Schweißchlorid bei diesen Säuglingen auf Werte, die unter anderen Umständen die Mukoviszidosediagnose sogar ausschließen würden. Das zeigt deutlich, dass wir den zugrunde liegenden Kanaldefekt korrigieren. Somit haben wir die absolut berechnete Hoffnung, dass diese Säuglinge dann, wenn sie älter sind, keine oder sehr viel weniger Symptome und Organschäden haben werden.

Dass diese Hoffnung berechnete ist, zeigt uns der zweite Parameter, die Fäkalelastase. Es ist ein Verdauungsenzym aus der Bauchspeicheldrüse. Die Bauchspeicheldrüse ist das Organ, das als allererstes von der Erkrankung zerstört wird. Die Zerstörung des Pankreas beginnt schon im Mutterleib.

Zystische Fibrose ist im Prinzip die Beschreibung von Pathologen, die im Rahmen der Leichenschau von betroffenen Kindern bei der Erstbeschreibung der Erkrankung genau die Bauchspeicheldrüse beschrieben haben: von Zysten und Narben durchsetzt. Schon bei der Hälfte der hier untersuchten Säuglinge, die nicht einmal ein halbes Jahr alt sind, finden wir eine Pankreasinsuffizienz, dadurch gekennzeichnet, dass die Fäkalelastase unter einen bestimmten Schwellenwert sinkt. Die Kinder benötigen zu jeder Mahlzeit die Zuführung von Enzymen.

Nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor wird die Fäkalelastase signifikant erhöht, und alle Kinder haben wieder Werte, die wir auch bei Gesunden sehen. Auch alle anderen Parameter, die eine Aussage darüber geben, wie es der Bauchspeicheldrüse geht, entweder funktionell oder was die Gewebsintegrität angeht, zeigen deutliche Verbesserungen der Bauchspeicheldrüsensituation.

Somit zeigt es uns, dass wir es schaffen können, ein Organ, das bereits vor der Geburt durch die Erkrankung stark geschädigt wird, wenn wir früh genug therapieren, in seiner Funktion wiederherzustellen und langfristig zu erhalten. Für alle Patienten, um die es heute geht, bietet sich die Chance einer frühen kausalen Therapie, um die Progression zu bremsen, was angesichts dieser tückischen, progressiven, lebensverkürzenden Erkrankung wichtig ist, um die Kinder möglichst lange möglichst gesund zu halten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Patchev, herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde, wer fragen möchte. – Frau Biester, bitte.

**Frau Biester:** Vielen Dank. – Viele dieser Punkte haben wir schon in vorangehenden Anhörungen zum gleichen Thema besprochen und diskutiert. Ich möchte auf einen spezifischen Punkt eingehen und eine Frage stellen. Es handelt sich um die sechs- bis elfjährigen homozygoten Patienten. Der Hersteller hat jetzt in seiner Einführung mehrfach darauf verwiesen, dass es für diese Patienten zwei Therapieoptionen gibt, die kausal ansetzen. Wenn ich das richtig zitiere, war die Aussage so ähnlich: Dann kann man schauen, von welcher die Patienten besser profitieren. Genau das kann man auf Basis Ihrer vorgelegten Unterlagen eben nicht. Denn es gibt keine vergleichenden Studien. Das ist genau das Problem. Da möchte ich meine Frage ansetzen. Sie sind der Hersteller von beiden Wirkstoffen. Gerade hier wäre eine vergleichende Studie nötig und, wie ich finde, mit viel weniger Hürden versehen als die, die Sie wahrscheinlich anbringen würden, wenn man gegenüber BSC einen Vergleich machen müsste. Deswegen möchte ich fragen, ob Sie da etwas planen. Denn das wäre sicherlich sinnvoll und notwendig, um hier eine Aussage treffen zu können. Die Unterschiede wären wahrscheinlich kleiner als gegenüber BSC.

Ein Kommentar noch zu den Langzeitdaten zu Lumacaftor/Ivacaftor, die Sie in Ihrer Einführung erwähnt haben. Das reicht bei weitem nicht aus, das Problem zu heilen, weil das eine einarmige Studie ist, vermutlich herausgegriffen. Ich kann nicht erkennen, dass da eine systematische Recherche zugrunde liegt. Ich kann mir auch nicht vorstellen, dass das die einzigen Daten zu Lumacaftor sind. Es gibt mindestens noch eine RCT, die schon einer anderen Dossierbewertung zugrunde lag. Das sind auch Daten. Das heißt, das ist total selektiv, das ist deskriptiv beschrieben, das ist keine adäquate Aufarbeitung von Daten, sodass damit ein Vergleich nicht zu führen ist.

Deswegen komme ich zurück auf die Frage: Planen Sie eine direkt vergleichende Studie, die hier sicherlich nötig und auch möglich wäre?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester. – Wer möchte für den pU antworten? – Bitte, Herr Dr. Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Sind direkt vergleichende Studien Tezacaftor vs. Lumacaftor bei diesen Patienten geplant? – Nein.

Zu dem Kommentar, den Sie zu den Langzeitdaten gebracht haben: Die Langzeitstudie, die wir für Lumacaftor vorgelegt haben, ist die Verlängerungsstudie der RCT, die Sie angebracht haben, die auch Gegenstand der Erstbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor vor, wie ich meine, zwei Jahren gewesen ist. Da sind jetzt gerade die Langzeitdaten publiziert worden.

Sie haben recht, es ist ein deskriptiver, narrativer Vergleich zwischen den beiden Langzeitdaten der Verlängerungsstudie von Tezacaftor/Ivacaftor und der Verlängerungsstudie zu Lumacaftor, die ein paar Tage, bevor wir die Stellungnahme eingereicht haben, publiziert worden sind. Das heißt, das sind momentan die Daten, mit denen wir hier arbeiten. Natürlich existieren zu beiden Präparaten Post-Authorisation Safety Studies, wo anhand von Registerdaten Daten erfasst werden, die Sicherheits-, aber auch Wirksamkeitsparameter beeinflussen. Diese werden in regelmäßigen Abständen auch für diese Altersgruppe untersucht und publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Frau Biester, ist die Frage beantwortet, wenn auch nicht zu Ihrer Zufriedenheit?

**Frau Biester:** Genau. Keine weiteren Fragen.

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

**Frau Bickel:** Die F508del-Mutation war die, die wir vor kurzem in der Dreierkombination bewertet haben. Ist dort eine Zulassungserweiterung für die jüngeren Patienten, also die Sechs- bis Elfjährigen, geplant?

Die zweite Frage richtet sich an die Kliniker. Da würde ich gerne wissen, ob es für die R117H-Mutation, aber auch für die Gating-Mutation so ist, dass, je früher man therapiert, desto besser es für den Verlauf der Erkrankung ist. Hier sind es die Patienten ab vier Monaten, die man schon therapieren müsste, sowohl in der R117H-Mutation als auch bei der Gating-Mutation. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Für den pU habe ich Herrn Patchev notiert. – Herr Patchev, bitte.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank. – Sie haben absolut recht: Der Antrag auf Zulassung der Tripelkombination ist auch für die sechs- bis elfjährigen Patienten eingereicht worden, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Wir hoffen, dass wir uns Ende dieses oder Anfang nächsten Jahres hier dazu wiedersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Herr Dr. Lorenz, sind Sie mittlerweile da? – Noch nicht. – Herr Stehling, Sie hatten sich ohnehin gemeldet; dann können Sie die Frage von Frau Bickel auch beantworten. Bitte schön.

**Herr Dr. Stehling (UK Essen):** Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zu kommentieren. Ich bin von Haus aus Kinderpneumologe und verantwortlich für das Kindermukoviszidosezentrum am Universitätsklinikum Essen. Der Kinderpneumologe, der Kinder mit Mukoviszidose betreut, ist traditionell präventiv tätig. Das heißt, wir sind schon immer in der Therapie darauf ausgelegt, Infektionen zu verhindern, Sekret zu mobilisieren oder eben die Pankreasfunktion zu verbessern, indem wir Pankreasenzyme ersetzen.

Zu den CFTR-Modulatoren: Es ist so, dass wir jetzt die Option bekommen haben, am Basisdefekt Therapie zu machen und damit eine formal kausale Therapie zu beginnen.

Ich möchte ganz kurz Stellung nehmen zu Tezacaftor/Ivacaftor in der älteren Gruppe, sechs bis elf Jahre, und dann noch etwas zu der Ivacaftor-Monotherapie bei den vier bis fünf Monate alten Säuglingen sagen. Wir haben mit Lumacaftor/Ivacaftor eine Modulatortherapieoption für die delta-508-homozygoten Kinder in der Altersgruppe sechs bis elf Jahre. Wie Herr Patchev schon angeführt hat, ist es so, dass es durchaus Kinder gibt, die Nebenwirkungen haben und deshalb einer Therapie nicht dauerhaft zugänglich sind. In dieser Situation ist es so, dass es zum einen schon zu einer Verschlechterung der Gesamtsituation kommt. Das sehen wir, das kennen wir. Zum anderen wissen wir aus Erwachsenenendaten, dass auch in der Situation, wo wir vielleicht die CFTR-Modulation in dieser Indikationsgruppe, also delta-F508-homozygote Patienten, nicht so stark machen können, wie wir es uns wünschen, wir trotzdem den Progress der Lungenerkrankung abmildern können und somit nicht nur eine Verbesserung der Lungenfunktion zu erwarten ist, sondern insbesondere im langfristigen Verlauf die kontinuierliche Abnahme der Lungenfunktion abgemildert werden kann. Das ist das, was praktisch der Ansatzpunkt des Klinikers ist. Das heißt, in der Mukoviszidose-therapie wollen wir verhindern, dass die Lungenerkrankung über Jahre, also bis ins Alter von 18 Jahren, progredient ist. Es gibt somit durchaus Patienten, die von Tezacaftor/Ivacaftor profitieren werden, nämlich die Patienten mit Delta-F508-Homozygotie, die einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht langfristig zugänglich sind, sei es aufgrund von Nebenwirkungen – das wird, wenn auch selten, der häufigste Grund sein –, sei es, weil man Zusatztherapien benötigt, die mit dem Cytochrom-P450-System interagieren.

Das war jetzt das Statement für die delta-F508-homozygoten Patienten.

Für die zweite Gruppe, die Gruppe der Sechs- bis Elfjährigen mit Residualfunktionsmutation, ist es so, dass es tatsächlich keine Therapiealternative gibt. Für diese Patientengruppe ist es auch noch so, dass zumindest die wenigen Daten in dieser Altersgruppe zeigen, dass es eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu den delta-F508-homozygoten Patienten gibt. Das ist auch logisch, weil der Basisdefekt ein anderer ist.

Das Gleiche wissen wir nicht nur aus der Altersgruppe der Sechs- bis Elfjährigen, sondern das wissen wir auch aus der Kohorte der Zwölfjährigen und Älteren. Somit gibt es für diese Patientengruppe keine andere Möglichkeit der CFTR-Modulation, um damit vielleicht mittelfristig oder langfristig den Verlust von Lungenfunktion aufzuhalten.

Jetzt möchte ich kurz zu den Säuglingen, vier bis fünf Monate alt, schwenken. Für den Kliniker ist der wichtigste Punkt im Säuglingsalter bei einem pankreasinsuffizienten Patienten mit Mukoviszidose, die Pankreasfunktion zu erhalten. Die Gewichtsentwicklung ist im Säuglingsalter immens wichtig. Es gibt nie wieder die Situation, dass wir irgendwann unser Gewicht verdreifachen müssen, von 3 kg auf 10 kg. Jetzt ist es tatsächlich gelungen, bei Patienten mit Gating-Mutation und Ivacaftor-Therapie die Pankreasfunktion zu erhalten. Das ist für den Mukoviszidosearzt so etwas wie breakthrough. So etwas gab es nicht. Das ist ganz außergewöhnlich. Wenn diese Patienten ihr Leben lang auf Pankreasenzymsubstitution verzichten können, hat das einen riesengroßen Impact auf das Gesamtleben der Patienten. Der Kinderarzt will natürlich die CFTR-Funktion bei Säuglingen möglichst früh herstellen. Gerade wenn wir zeigen können, dass wir damit eine Organfunktion vielleicht sogar ein Leben lang erhalten können, insbesondere für die Gating-Mutation, brauchen wir diese Therapie, wir wollen sie. Die Patienten werden sehr davon profitieren.

Ich glaube, die R117H-Mutation ist ein Sonderfall, weil der Phänotyp nicht so klar zu definieren ist wie für die Gating-Mutation. Somit gibt es auch da Patienten, die das Vollbild einer Mukoviszidose ausbilden. Diese Patienten werden wir auch behandeln wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Stehling. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Göppel, bitte.

**Frau Dr. Göppel:** Gibt es Überlegungen, die R117H-Mutation in das Neugeborenencreening aufzunehmen?

Die zweite Frage: Von welchen Kriterien hängt es ab, ob man Patienten mit der R117H-Mutation behandelt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Göppel. – Wer möchte antworten? – Bitte schön, Herr Dr. Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Ich bin nicht 100-prozentig sicher, aber soweit ich weiß, ist auch die R117H-Mutation eine der Mutationen, die bei positivem Neugeborenencreeningtest untersucht werden.

Das Zweite ist, die Ärzte behandeln nicht Mutationen, sondern einen Patienten, der die klinische Diagnose einer Mukoviszidose hat. Das ist ganz wichtig, was auch die R117H-Mutation angeht. Wir haben schon vor einem Jahr von anderen Experten gehört, dass es natürlich Sonderformen dieser Mutation gibt, die nicht so stark betroffen sind. Es sind teilweise Patienten, die niemals in dem Neugeborenencreening auffallen würden und gar nicht als Patienten durchgehen. Das heißt, die Patienten, von denen wir hier reden, sind tatsächlich Patienten, die durch einen positiven Screeningtest auffällig geworden sind. Der Screeningtest ist erst einmal nicht die Mutation, sondern das Messen von Pankreasenzymen oder eines Pankreasmarkers, der bei Mukoviszidose bei einem Säugling sehr stark erhöht ist. Das ist das IRT, das wir auch in der Studie gemessen haben. Das ist ein Marker, der normalerweise fast nichts im Blut zu suchen hat. Durch die ständige Obstruktion und auch die Inflammation der Bauchspeicheldrüse wird das ins Blut ausgeschwemmt und ist dadurch ein sehr sensibler Marker für die Mukoviszidose. Wenn die Konzentration dieses Markers in Deutschland höher ist als bei 99,9 Prozent der Patienten, die an diesem Zentrum überhaupt gemessen werden, dann ist das

Screening positiv, und dann erfolgen andere Tests, unter anderem auch die Mutationsmessung, aber zwischenzeitlich auch eine Schweißchloridmessung, durch die Konfirmationsdiagnostik, wo wir eine ganz harte definierte Validität der Kortex haben. Wenn dieser Wert über 60 mmol/l ist – alle Gesunden sind unter 30 mmol/l –, das heißt, wenn dieser Wert mehr als das Doppelte der Norm erreicht, gilt die Diagnose als gesichert. Das gibt es auch bei Patienten mit der R117H-Mutation. Dann ist es letztendlich egal, ob diese Patienten einen initial milderen Phänotyp haben. Was wir aus der Langzeitbeobachtung von solchen Patienten wissen, genauso wie wir das auch von Patienten mit Residualfunktionsmutation sehen, ist, dass die Probleme nur aufgeschoben, aber nicht aufgehoben sind. Das heißt, da haben wir wirklich das Problem: Wenn Sie die Lungenfunktion von R117H-Patienten oder Patienten mit Residualfunktionsmutation über das ganze Leben hinweg betrachten, fällt diese im Erwachsenenalter genauso schnell und drastisch ab, wie wir das bei F508del-Patienten sehen, bloß eben parallel, ein paar Jahre später. Nichtsdestoweniger gelten die gleichen Prinzipien. Es sind Mukoviszidosepatienten, die klinische Prognose wird vielfach gesichert, sie sind therapiebedürftig, wie wir gerade auch gehört haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Patchev. – Möchten Sie ergänzen, Herr Stehling? Ich habe gesehen, Sie haben die Hand gehoben.

**Herr Dr. Stehling (UK Essen):** Die R117H-Mutation ist für den Kliniker keine so harte Mutation wie eine Gating-Mutation. Da gibt es überhaupt keine Diskussion. Es ist eine Mukoviszidose, die einen schweren Verlauf hat, wenn wir sie nicht behandeln. Aber bei der R117H-Mutation muss man ein bisschen genauer hinschauen, auch wie der Verlauf sein wird und wie schwer die Ausprägung sein wird. Deshalb ist es auch für diese Patienten sinnvoll, eine Therapieoption zu haben. Da würde ich als Kliniker aber nicht sagen: Der gehört behandelt. Einen Patienten mit Gating-Mutation würde der Kliniker, ohne mit der Wimper zu zucken, im Alter von vier Monaten, wenn wir die Option haben, behandeln, um einen Progress der Lungenerkrankung und vielleicht die Pankreasinsuffizienz zu verhindern. Da gibt es überhaupt keine Diskussion.

Für den R117H-Patienten gibt es viele klinische Parameter, die mit hereinspielen können, ob wir einen Patienten behandeln wollen oder nicht. Trotzdem ist es natürlich für den Mukoviszidosearzt das Nonplusultra, wenn wir die Therapieoption haben, die am Basisdefekt ansetzt, die kausal ist, und das Medikament formal einsetzen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Stehling. – Frau Göppel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Göppel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, bitte? – Keine. – Von den Bänken auch nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen, wenn das gewünscht ist und geboten erscheint, und dann würden wir die Anhörung schließen. Wir haben es mittlerweile mit der altbekannten Kombination in geringfügig neuem Gewande zu tun. Insofern ist das kein Desinteresse; das haben Sie auch bei der letzten Bewertung gemerkt. – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Petry.

**Herr Petry (Vertex):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, für die heutige Diskussion. Ich denke, es war eine kurze, aber wichtige Diskussion. Wir haben die wesentlichen Punkte angesprochen. Ich möchte gerne kurz zusammenfassen.

Zystische Fibrose ist, wie wir gehört haben, eine angeborene progressive, lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Die körperlichen Funktionen sind bereits im Mutterleib eingeschränkt und nehmen im Verlauf des Lebens stetig ab. Die Geschwindigkeit der Progression mag je nach Genotyp variieren; das haben wir auch gehört. Das Ergebnis ist in aller Regel am Ende leider immer das gleiche: Die Patienten versterben nach wie vor meist im jungen Erwachsenenalter.

Wir haben aus der Praxis gehört, dass das Therapieziel ist, den Gesundheitszustand, besonders die Lungenfunktion der Patienten so lange wie möglich zu erhalten. Gerade bei den Säuglingen ist es wichtig, die Pankreasfunktion so früh wie möglich erhalten zu können und so früh zu starten, wie es geht, am besten bereits dort, wo das Neugeborenen screening bei der Diagnostik ansetzt.

Sowohl Ivacaftor als auch Tezacaftor bieten Patienten in ihren jeweiligen Anwendungsgebieten patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit in Verbindung mit einem Sicherheitsprofil auf Placeboniveau. Von daher sind wir überzeugt: Der Einsatz der CFTR-Modulatoren so früh im Leben eines Patienten wie möglich kann die Krankheitsprogression bremsen und somit langfristig die Lebensqualität verbessern.

Ivacaftor ist durch den Evidenztransfer belegt. Was bereits für die Säuglinge ab sechs Monaten gilt, sollte nun auch für die nur zwei Monate jüngeren Patienten gelten.

Für Tezacaftor/Ivacaftor zeigt dies die Evidenz von insgesamt drei Studien über bis zu 120 Wochen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich durch Fragen oder Antworten an dieser Anhörung beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich zu bewerten haben und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier besprochen worden ist.

Damit ist diese Anhörung geschlossen, auch die heutige Sitzung des Unterausschusses.

Schluss der Anhörung: 17:12 Uhr