

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Ivacaftor + Ivacaftor-Kombinationen (D-685 bis D-690)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2021

von 14:35 Uhr bis 15:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.**

Frau Schmeding

Herr Dr. Bönisch

Herr Dr. Dr. Banik

Herr Petry

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

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Wöhling

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

Herr Straub

Frau Dr. Dietz

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

Herr Kahnert

Frau Dr. Kräss

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)**:

Herr Prof. Dr. Tümmler

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)**:

Frau Dr. Hammermann

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Berlin**:

Herr Prof. Dr. Mall

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité Berlin**:

Frau PD Dr. Stahl

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

Herr PD Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsmedizin Essen (UME)**:

Herr Dr. Sutharsan

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.**:

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung von fünf Minuten. Wir hatten heute Morgen schon vier Anhörungen, sind erst um zehn nach zwei mit der letzten fertig geworden und haben uns 25 Minuten Pause gegönnt. Ich begrüße Sie herzlich zu einem Anhörungsverfahren. Es sind im Prinzip sechs Verfahren, drei Spiegelverfahren. Es geht um die Dossiers 685 bis 690. Wir haben es mit den Wirkstoffen Ivacaftor plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder umgekehrt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor plus Ivacaftor bei zystischer Fibrose zu tun: Anwendungsgebiet C, heterozygot F508del plus Gating-Mutation, Anwendungsgebiet D, heterozygot F508del plus RF-Mutation, und Anwendungsgebiet E, heterozygot F508del plus unbekannte/andere Mutation. Basis sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 30. August 2021. Dazu sind Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Vertex, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin – diese Stellungnahme wurde von Herrn Dr. Carsten Schwarz abgegeben –, von Frau Privatdozentin Dr. Miriam Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose und von Frau Dr. Jutta Hammermann, Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, sowie von klinischen Experten, namentlich von Herrn Professor Dr. Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover, von Herrn Professor Dr. Mall, Charité Berlin, von Frau Dr. Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, nur zum Anwendungsgebiet D, von Herrn Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin Essen, des Weiteren von BIO Deutschland e. V., vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von der Firma AbbVie zum Anwendungsgebiet E.

Ich muss, um die Formalien auf die Spitze zu treiben, die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Vertex Pharmaceuticals, sind zugeschaltet Frau Schmeding, Herr Dr. Bönisch, Herr Dr. Banik und Herr Petry, von der Medizinischen Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Tümmler, für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie Frau Dr. Hammermann, von der Charité Berlin Herr Professor Dr. Mall, von der Klinik für Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidosezentrum, Charité Berlin, Frau Privatdozentin Dr. Stahl, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. Herr Privatdozent Dr. Schwarz, von der Universitätsmedizin Essen Herr Dr. Sutharsan, vom BPI Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Wöhling, vom vfa Herr Dr. Rasch, vom BIO Deutschland Herr Kahnert und Frau Dr. Kräss sowie von AbbVie Herr Straub und Frau Dr. Dietz. Ist noch jemand da, der nicht als Stellungnehmer aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, in die Dossiers bzw. in die Dossierbewertungen einzuführen. Dann würden wir in die übliche Frage- und Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Einen wunderschönen guten Tag! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einführenden Worte. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut, zum zweiten Mal in diesem Jahr, über die Tripelkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sprechen zu dürfen. Mein Name ist Dennis Petry. Ich bin bei Vertex im Market Access tätig und habe das Dossier für die Tripelkombination in der noch zu besprechenden Patientenpopulation verantwortet. Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich Ihnen kurz die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw., dem derzeitigen Format geschuldet, sich diese selbst kurz vorstellen lassen. Dazu übergebe ich an Frau Schmeding.

Frau Schmeding (Vertex): Guten Tag noch einmal! Annette Schmeding ist mein Name. Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. Ich übergebe das Wort an meinen Kollegen Dr. Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Guten Tag! Clemens Bönisch ist mein Name. Ich bin Direktor in der Medizin in Deutschland und verantwortlich für die Tripelkombination. Ich gebe das Wort weiter an Norbert Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Noch einmal guten Tag! Norbert Banik von Winicker Norimed. Wir haben Vertex bei der Dossieraufstellung unterstützt. – Ich gebe zurück an Herrn Petry.

Herr Petry (Vertex): Danke schön, Herr Banik. – Die Tripelkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist bereits seit ihrer ersten Zulassung im August 2020 ein Durchbruch in der Therapie der Mukoviszidose und hat das Leben der Patienten maßgeblich verbessert. Heute besprechen wir die Indikationserweiterung der Tripelkombination hin zu Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation. Mit dieser können noch mehr Patienten vom Wert der Therapie profitieren.

Die Mukoviszidose, oft auch zystische Fibrose genannt, abgekürzt CF, ist der Schwerpunkt von Vertex. Wir forschen 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 erteilten Indikationserweiterung der Tripelkombination sind wir unserem Ziel einen deutlichen Schritt nähergekommen. Die Tripelkombination erlaubt die hocheffektive Behandlung von insgesamt 85 Prozent der Mukoviszidose-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland.

Die zystische Fibrose ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Erkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe, doch immer ist die Lunge beteiligt. So ist die bei Weitem häufigste Todesursache die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben hieran. Das mediane Sterbealter liegt in Deutschland bei lediglich 34 Jahren. Die Ursache der CF sind Mutationen, also Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Mit einem CFTR-Modulator ist es möglich, spezifisch durch die Mutation verursachte Fehler im CFTR-Protein zu korrigieren und damit die zugrunde liegende Krankheitsursache zu adressieren. Die Krankheitsprogression wird also durch die CFTR-Modulation gebremst.

Die Tripelkombination ist der vierte und gleichzeitig der bisher effektivste und für die meisten Patienten einsetzbare CFTR-Modulator. Sie ist seit September 2020 für Patienten ab 12 Jahren in Deutschland verfügbar. Zum damaligen Zeitpunkt wurde sie für Patienten zugelassen, die entweder homozygot für die F508del-Mutation sind oder die heterozygot für diese Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen. In beiden Populationen attestierte der G-BA im Februar dieses Jahres einen erheblichen Zusatznutzen. Die im April dieses Jahres erteilte Indikationserweiterung erlaubt die Behandlung von 85 Prozent der Mukoviszidose-Patienten ab 12 Jahren. Die Tripelkombination ist nun für alle Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, das bedeutet: unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Patienten mit einer F508del-Mutation und einer sogenannten anderen oder unbekanntem Mutation auf dem zweiten Allel konnten bisher nur symptomatisch behandelt werden. Mit der Tripelkombination steht für diese Patienten zum ersten Mal eine hocheffektive, kausale Therapie zur Verfügung. Diesen Patienten wird nun das ermöglicht, was die schon mit der Tripelkombination behandelten Patienten erleben dürfen: ein weitgehend normales Leben.

Patienten mit einer Gating- oder Restfunktionsmutation haben zwar mit anderen CFTR-Modulatoren bereits hochwirksame Behandlungsoptionen. Aber auch in diesen zeigt die Tripelkombination eine weitere Verbesserung sowohl der Lungenfunktion als auch der Lebensqualität. Aufgrund des progressiven Charakters der Krankheit macht dies über die Jahre hinweg einen erheblichen Unterschied für die Patienten, langfristig betrachtet. Je früher die Therapie indiziert werden kann, desto besser.

Insgesamt gilt, das ausschlagende Kriterium für die Wirksamkeit der Tripelkombination ist das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation. Somit ergibt sich der positive Behandlungseffekt unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Die Tripelkombination bietet somit für Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation einen patientenrelevanten Zusatznutzen. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, damit bin ich mit meiner Einführung am Ende und übergebe, wenn Sie gestatten, das Wort an meinen Kollegen Herrn Dr. Bönisch für die medizinischen Details.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Heute geht es um die Erweiterung der Zulassung der Tripelkombination. Sie ist laut Fachinformation zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Die Behandlung ist damit einfacher geworden. Es kommt nur noch auf eine Mutation an: F508del.

Für einen Teil der Patienten bedeutet die Zulassungserweiterung die erste Option auf eine kausale Therapie: für die Patienten mit F508del- und anderer oder unbekannter Mutation. Diese Patientenpopulation erfüllt die Kriterien für einen Evidenztransfer von den Patienten mit F508del- und Minimalfunktionsmutation, für die bereits im Februar dieses Jahres ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt wurde. Erstens. Sie haben die gleiche Erkrankung. Die Patienten in beiden Anwendungsgebieten haben die klinische Diagnose zystische Fibrose. Zweitens. Sie haben die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Tripelkombination ist für beide Patientenpopulationen der erste CFTR-Modulator. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist also in beiden Fällen Best Supportive Care. Drittens. Sie haben eine F508del-Mutation, die nun effektiv behandelt werden kann. Bei dieser Mutation hat das Fehlen einer einzigen Aminosäure dramatische Konsequenzen. Es kommt fast kein CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche an, und das, was ankommt, ist defekt.

Die Tripelkombination behandelt ganz gezielt die F508del-Mutation. Zwei sogenannte Korrektoren, Elexacaftor und Tezacaftor, mit verschiedenen Bindestellen im CFTR-Protein erhöhen gemeinsam, synergistisch, die Menge an Chloridkanal an der Zelloberfläche. Der Potentiator Ivacaftor verbessert zusätzlich die Funktion dieser drei Wirkstoffe bei allen Patienten mit F508del-Mutation. F508del wird effektiv behandelt. Das bedeutet, dass die Evidenz von Patienten mit F508del- und Minimalfunktionsmutation auf die Patienten mit F508del- und anderer oder unbekannter Mutation übertragen werden kann und damit auch der erhebliche Zusatznutzen.

Für den anderen Teil der Patienten, für die Patienten mit Gating- oder Restfunktionsmutation auf dem zweiten Allel, ist die Tripelkombination eine Verbesserung der bereits verfügbaren hochwirksamen CFTR-Modulatoren. Das zeigen die klinischen Daten.

Ich möchte hier noch auf einen einzigen, ganz wichtigen Punkt eingehen. Was ist das Ziel der CFTR-Modulation? Das Ziel der CFTR-Modulation ist die Erhöhung der Aktivität des CFTR-Chloridkanals, und zwar in den Bereich von gesunden Genträgern, in den Bereich der gesunden Eltern von CF-Patienten. Dieses Ziel ist mit der Tripelkombination bei Patienten mit F508del- und Gating- oder Restfunktionsmutation erreicht.

Meine Damen und Herren, ich fasse zusammen. Die Tripelkombination bedeutet für die Patienten entweder die erste kausale Therapieoption oder die Verbesserung der bereits verfügbaren CFTR-Modulatoren. Das ist es auch, was wir von den Behandlern aus dem klinischen Alltag zurückgespielt bekommen. Patienten, die mit der Tripelkombination behandelt werden, verbessern sich objektiv klinisch und subjektiv. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage; vielleicht könnten Sie mir das noch einmal erläutern. Sie argumentieren in dem Dossier, beim Anwendungsgebiet E, also mit der unbekanntem Mutation auf dem zweiten Allel, komme es nur auf die Wirkung auf dem CFTR-Gen, also auf dem ersten, an. Warum haben Sie bei den anderen beiden Anwendungsgebieten Studien durchgeführt? Die Argumentation müsste die gleiche sein, oder nicht?

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Die Argumentation für das Anwendungsgebiet E basiert auf dem Übertrag von Patienten mit F508del- und Minimalfunktionsmutation, wo die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt. Das ist der wesentliche Unterschied. Wir haben für die Patienten in den Anwendungsgebieten C und D andere zweckmäßige Vergleichstherapien, weil vor der Zulassung der Tripelkombination bereits CFTR-Modulatoren zugelassen waren. Für die Patienten im Anwendungsgebiet C mit F508del- und Gating-Mutation lag bereits Ivacaftor als Monotherapie vor, ein hocheffektiver CFTR-Modulator, der deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion und Lebensqualität gezeigt hat. Bei den Patienten im Anwendungsgebiet D hat Tezacaftor/Ivacaftor ebenfalls deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, der Lebensqualität usw. gezeigt.

Wir haben also unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien. Deswegen ist der Übertrag von Anwendungsgebiet A nicht möglich. Wir haben die klinischen Daten vorgelegt, die zeigen, dass bereits über den Behandlungszeitraum von acht Wochen deutliche Verbesserungen in der Lungenfunktion, in der Lebensqualität auftreten. Diese Verbesserungen sind in der offenen Verlängerungsstudie stabil, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben. Wir sehen diese Verbesserungen in den verschiedenen Parametern wie Lungenfunktion, Lebensqualität oder Reduktion des Schweißchlorids also über mindestens 24 Wochen.

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

Frau Bickel: Eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wurden die drei Anwendungsgebiete so zugelassen, oder wie lautet genau das Anwendungsgebiet der EMA?

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Das von der EMA zugelassene Gebiet lautet: Patienten mit zystischer Fibrose, die mindestens eine F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen aufweisen. Die fünf Anwendungsgebiete, die wir insgesamt haben, ergeben sich daraus. Das waren F508del- mit Minimalfunktionsmutation und die homozygoten Patienten, für die bereits der erhebliche Zusatznutzen festgestellt wurde. Dann kamen für die noch verbleibende Anzahl von Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation die drei Anwendungsgebiete hinzu, um die es heute geht, also die mit Gating-, Restfunktionsmutation oder anderer sowie unbekannter Mutation. Das ergibt sich alles aus der sehr einfachen Indikation: Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation.

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

Frau Bickel: Das heißt, die Aufteilung mit den drei verschiedenen Anwendungsgebieten hatte der G-BA aufgrund der Studienlage vorgenommen.

An die Kliniker hätte ich die Frage: Wie sehen Sie das? Sind die Ergebnisse der Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation plus der Minimalfunktionsmutation auf die Patienten zu übertragen, die auf dem zweiten Allel entweder eine unbekannte Mutation oder eine solche tragen, die wenig bekannt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Tümmler hat sich gemeldet. Herr Tümmler, bitte.

Herr Prof. Dr. Tümmler (MHH): Wir wissen mittlerweile, dass ein Delta-F508-Allel ausreicht, um eine hochsignifikante klinische Besserung zu bekommen. Das zweite Allel hat mindestens gleich viel oder mehr Funktion als ein Minimalfunktionsallel, was in der Studie 104 adressiert

worden ist, was Thema der letzten G-BA-Sitzung zur Tripeltherapie war. Es könnte nur der Fall sein, dass eine zweite Mutation den Effekt der ersten Mutation Delta-F508 konterkariert. Wir selber haben in den letzten 20 Jahren den Basisdefekt einer Unzahl von Genotypen untersucht und haben den Fall des sogenannten Antagonismus von zwei Allelen nie beobachtet. Man kann daher von additiven Effekten ausgehen, weil das Protein als Monomer arbeitet. Somit konterkarieren die beiden Allele nicht miteinander. Das war die Argumentation von Herrn Bönisch. Wenn ich nur ein Delta-F508del-Allel habe und eine zweite Mutation kenne, ist davon auszugehen, dass die eine Mutation ausreicht. Vielleicht für Sie noch die Information: Warum ist nicht von allen Patienten das zweite Allel bekannt? Das liegt zum einen daran, dass viele Patienten im Erwachsenenalter seit vielen Jahrzehnten behandelt werden und die Kliniker nicht von allen Patienten die beiden Mutationen bestimmt haben. Das Zweite. Wir kennen zwar mittlerweile 2.000 Sequenzvarianten im Gen, aber wir finden immer weitere, weil bisher die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und die medizinische Genetik nur fordern, dass die kodierenden Sequenzen im CFTR-Gen analysiert werden. Aus den letzten zwei Jahren wissen wir mittlerweile, dass viele krankheitsauslösende Mutationen im nicht kodierenden Bereich des großen Gens sitzen, und die kristallisieren sich erst jetzt heraus. Im Augenblick ist es so, dass nur in Frankreich und in London diese Analytik gemacht wird – in Deutschland wird sie nicht angeboten –, die sogenannten Deep Intronic Mutations zu sehen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tümmler. – Herr Dr. Sutharsan, bitte.

Herr Dr. Sutharsan (UME): Sehr geehrter Herr Hecken, vielen Dank für die Möglichkeit zu sprechen. – Ich würde Professor Tümmler zustimmen. Wir sehen es jetzt auch in der Klinik, nachdem die Zulassung seit Mai, wie ich glaube, besteht, dass man die Studien und die Ergebnisse beim F508del heterozygot mit der Minimal Function auf die anderen F508del- und andere oder keine zweite Mutation übertragen kann. Wir haben einige Patienten, die nicht zu der Zulassungsindikation am Anfang gezählt haben, jetzt eingestellt. Wir sehen ähnliche Effekte hinsichtlich der Lungenfunktion, Schweißchloridtestung, aber auch der Leistungsfähigkeit. Somit spiegelt sich das, was Herr Bönisch vorgetragen und Herr Tümmler ergänzt hat, in der Klinik in der Lebensqualität und in Funktionsparametern wider.

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

Frau Bickel: Gut, es ist eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie. Aber müsste man das, was wir bei den Erwachsenen gesehen haben, nicht auf die anderen übertragen können? Das leuchtet mir immer noch nicht ein. Wir haben bei den Erwachsenen mit einer Minimalfunktion einen erheblichen Zusatznutzen gesehen. Müsste man das nicht auf die mit einer Restfunktion oder einer Gating-Mutation übertragen können, unabhängig davon, ob wir eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie haben? So richtig leuchtet mir das noch nicht ein. Gilt das nur für die unbekanntes Mutationen, oder müsste man das nicht auf alle übertragen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Bönisch und Frau Schmeding haben sich gemeldet. Herr Bönisch, bitte.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst vielleicht noch ein wichtiger Punkt zu dem Anwendungsgebiet E, zusätzlich zu den Erfahrungen, die von den Klinikern geäußert worden sind. Wir haben mit der Stellungnahme weitere Evidenz für diese Patienten eingebracht, nämlich aus dem US-Register, wo die einfache Indikation mit einem F508del-Allel bereits länger verfügbar war. Da haben wir Daten, die wirklich langfristig sind. Ein Jahr lang wurden Patienten angeschaut, die F508del- und eine andere oder unbekanntes Mutation haben. Wir sehen ganz klar, dass sich über diesen Zeitraum die Lungenfunktion deutlich verbessert. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme Evidenz aus dem Register, aus dem Behandlungsalltag nachge-
reicht.

Zu der Frage der Übertragbarkeit. Es ist richtig, dass, wenn wir die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie hätten, wir davon ausgehen würden, dass die additiven Effekte für Gating- und Restfunktionsmutationspatienten gelten. Wir würden auch hier sagen: erheblicher Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete C und D gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care. Wir haben aber schon zugelassene CFTR-Modulatoren, die deutliche Verbesserungen zeigen, beispielsweise Ivacaftor als Monotherapie bei Gating-Patienten. Das sind 10 Prozentpunkte Verbesserung in der Lungenfunktion. Mit der Tripelkombination sind zusätzlich 6 Prozentpunkte Verbesserung dazugekommen. Sie sehen, das ist konsistent mit der Idee, dass, wenn ich mindestens ein F508del-Allel behandle, ich die effektive Therapie habe. Die Übertragbarkeit scheitert in diesem Fall daran, dass wir andere zweckmäßige Vergleichstherapien haben.

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

Frau Schmeding (Vertex): Meine Meldung hat sich insofern erledigt, als Herr Bönisch die Ausführung gebracht hat. Die Datenlage gerade für die Anwendungsgebiete bei Gating- und Restfunktionsmutation bestätigt gerade den inkrementellen Effekt über die bereits hochwirksamen CFTR-Modulatoren. Dagegen ist bei Patienten mit F- und anderen Mutationen der Effekt gegenüber Best Supportive Care, der von der Minimalfunktionsmutation übertragen wird.

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

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich wollte noch ergänzen, um vielleicht die letzten Zweifel bei Frau Bickel auszuräumen, wenn das möglich wäre. Man darf nicht vergessen, dass die Studie 104 eine Run-in-, eine Wash-in-Periode hatte, in der alle Patienten bereits mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorbehandelt waren und darüber hinaus teilweise schon vor der Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt waren. Insofern könnte man sich fragen: Wenn man den Effekt nicht sieht, müsste man ihn in dem Arm der Dreifachkombination sehen. Aber das kann man in der Studie wegen der bestehenden Vorbehandlung bzw. Run-in-Phase nicht. Das ist vielleicht wichtig zum Verständnis, warum die Effekte nur zusätzlich auf die bestehende zweckmäßige Vergleichstherapie zu sehen sind.

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

Frau Bickel: Planen Sie längere Studiendauern für die RF-Mutation und die Gating-Mutation? Es liegen nur Daten aus einer 8-Wochen-Studie vor.

Die zweite Frage an den pU lautet: Planen Sie eine Zulassungserweiterung für Ivacaftor für die unbekanntenen Mutationen? Denn da müsste das Gleiche gelten, wie Sie jetzt das Postulat für die Dreierkombination aufgestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Bönisch, bitte.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zum ersten Teil der Frage, längere Studiendauer bei den Patienten mit Gating- oder Restfunktionsmutation. Die vergleichende Evidenz über acht Wochen haben wir vorgelegt. Was noch weiterläuft, ist die offene Verlängerungsstudie, die sogar mehrere Jahre läuft; sie ist auf 144 Wochen verlängert worden. Somit werden wir Langfristedaten über drei Jahre haben. Wir sehen, was wir in der Stellungnahme eingereicht haben: Die 8-Wochen-Effekte bleiben in der Interimsanalyse über weitere 24 Wochen konstant. Somit kann man davon ausgehen, dass das langfristig weiter so läuft. Das entspricht auch der Erfahrung, die generell mit CFTR-Modulatoren gemacht worden ist. Die Effekte treten sehr schnell ein in der Verringerung des Schweißchlorids, Verbesserung der Lebensqualität, Verbesserung der Lungenfunktion und sind langfristig stabil. Das haben wir bei den Studien gesehen, die länger vergleichende Evidenz generiert haben. Beispielsweise hatten wir für die homozygoten Patienten zunächst eine 4-Wochen-Studie und dann eine 24-Wochen-Studie. Die Effekte der 4-Wochen-Studie sind in der 24-Wochen-Studie bestätigt worden. Es sind keine längeren vergleichenden Analysen geplant.

Zum zweiten Teil der Frage. Die Zulassung für Ivacaftor wird in diesem Fall nicht angestrebt. Das Wichtige ist, zu verstehen, welche Defekte die F508del-Mutation mit sich bringt. Das ist einerseits der sogenannte Prozessierungsdefekt, das heißt, dass das CFTR-Protein gar nicht erst an seinen Bestimmungsort, an die Zelloberfläche, gebracht wird. Dafür sind die Korrektoren notwendig, Elexacaftor und Tezacaftor. Wenn ich die nicht habe, habe ich kein CFTR-Protein, und dann kann Ivacaftor alleine dort nicht wirken. Deswegen haben wir keine Grundlage, hier eine Indikationserweiterung für die Patienten mit F508del- und anderer Mutation anzustreben. Denn dann würden uns die Korrektoren fehlen, die für die Wirksamkeit der Tripelkombination bei der F508del-Mutation so ungeheuer wichtig sind.

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

Frau Bickel: Wenn ich das richtig verstanden habe, gab es in dem Anwendungsgebiet der Gating- und der RF-Mutation eine Verbesserung zu Ivacaftor. So wie sich das jetzt anhört, heißt das eigentlich, dass Ivacaftor nicht ausreichend wirken würde. Vielleicht können Sie das noch erklären.

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Das Wichtige ist: Ivacaftor wirkt bei ganz bestimmten Mutationen, bei Mutationen, wo wir schon Proteine an der Zelloberfläche haben, wo eine Funktionsfähigkeit verbessert werden muss. Das sind die Gating-Mutationen. Die Proteine sind ohne Therapie bereits an ihrem Bestimmungsort. Aber es ist ein geschlossener Kanal. Deswegen können wir da mit Ivacaftor allein eine Wirksamkeit erzielen. Bei der Restfunktionsmutation ist es ähnlich. Da haben wir in dem Anwendungsgebiet für Symkevi F508del- und Restfunktionsmutation, was schon behandelt werden kann.

Bei den anderen Mutationen ist es so, dass manche von diesen Mutationen eventuell auch auf Ivacaftor ansprechen würden, aber das Wichtige ist hier – noch einmal –, dass wir die F508del-, die mit Abstand häufigste Mutation, bei den Mukoviszidose-Patienten effektiv behandeln können. Das können wir nur mit den drei Komponenten, mit der Tripelkombination. Ivacaftor allein kann nur bei Gating-Mutation und Restfunktionsmutation wirken. Bei einer F508del-Mutation alleine ist Ivacaftor nicht wirksam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht jetzt als Ergänzung Herr Dr. Sutharsan, weil Sie sich schon vor einigen Minuten gemeldet haben. Herr Sutharsan, bitte.

Herr Dr. Sutharsan (UME): Ich wollte nur Folgendes ergänzen. Man muss berücksichtigen, als die Studie gemacht wurde, gab es die Ergebnisse von Verbesserung in der Gating-Gruppe, aber auch in der Restaktivitätsfunktion. Man muss berücksichtigen, dass die Gruppe der Residual Function älter war, die der Gating jünger und dass dadurch die Ergebnisse unterschiedlich ausgefallen sind. Wenn man nicht nur auf die Lungenfunktionsdaten schaut, sondern auch auf die Schweißchloridmessung, sieht man den großen Effekt der Tripeltherapie. Beim Schweißchlorid beginnt ab 30 mmol/l der graue Bereich, und ab 60 mmol/l ist der Bereich, wo die Diagnose Mukoviszidose gestellt wird. Man sieht, dass es bei der 104er-Studie gelungen ist, unter Tripeltherapie mehr als 50 Prozent unter eine Marke von 30 mmol/l zu drücken. Das heißt, dass viele dieser Patienten diagnostisch keine Mukoviszidose mehr haben. Mehr als die Lungenfunktion beschreibt die Schweißchloridmessung den großen Erfolg der Tripeltherapie. Das hat viele, die schon durch die Vergleichstherapie mit Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor gut behandelt worden sind und sowieso schon eine günstige Mutation hatten, durch die Tripeltherapie zusätzlich quasi in einen Bereich gedrückt, wo diagnostisch eigentlich keine Mukoviszidose mehr vorliegt. Das Mittel der Wahl bei der Diagnostik ist die Schweißchloridtestung. Das ist der große Erfolg, den man hier sehen kann. Darauf sollte man gezielt schauen. Hier kann man den Effekt der Tripeltherapie zusätzlich sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sutharsan. – Frau Bickel, ist Ihre Frage jetzt beantwortet oder nicht?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Weitere Fragen, bitte! – Herr Mall, bitte.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Herr Sutharsan hat die Frage schon sehr gut beantwortet. Vielleicht als kurze Ergänzung zu Frau Bickel, wenn ich darf. Der wesentliche Unterschied – so kommt es nicht nur zu einer inkrementellen Verbesserung der klinischen Parameter, sondern auch des Schweißtests als Biomarker für den Basisdefekt – ist eben, dass man nicht nur ein Allel behandeln kann, sondern im Grunde beide Allele, und das hat für die Patienten einen Zusatznutzen. Selbst wenn mit der inkrementellen Behandlung die messbare Verbesserung der Lungenfunktion geringer ausgefallen ist als bei den Patienten mit nur einem Delta-F-Allel und einer Minimalfunktionsmutation, dann wissen wir aber aus früheren Studien zum Beispiel mit Lumacaftor/Ivacaftor, dass dieser Unterschied im Langzeitverlauf mit einer deutlichen Abnahme der pulmonalen Exazerbation und dem Abfall der Lungenfunktion über die Zeit einhergeht.

Vielleicht noch als ganz kurzen Kommentar. Wir wissen aus Beobachtungsstudien von Patienten mit milden Mutationen, mit Restfunktionsmutation, dass die in dem Bereich der Restfunktion, in den wir jetzt kommen, in dem Bereich der CFTR-Funktion, in den wir jetzt kommen, zu einem deutlich milderem Krankheitsverlauf über die Zeit, in der Regel auch mit einem Erhalt der exokrinen Pankreasfunktion, mit einer besseren Lungenfunktion kommen. Das hat klinisch eine erhebliche Bedeutung für die Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mall. – Gibt es bei den anderen Klinikern, die sich bislang noch nicht geäußert haben, den Wunsch, etwas zu sagen? – Herr Professor Tümmler, bitte.

Herr Prof. Dr. Tümmler (MHH): Es liegt mir sehr am Herzen, noch einen Punkt zu adressieren, zu dem noch nicht gefragt worden ist. Das ist mir bei der Lektüre der Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen aufgefallen. Es gibt einen Unterschied in der Bewertung dieses Instituts zu der durch die EMA. Die EMA hat eine Studiendauer von acht Wochen für hinreichend gehalten. Das Hauptargument und die Kritik ist immer, dass Studien mindestens ein halbes Jahr dauern müssen, um die Langzeitwirksamkeit bei einer chronischen Medikation abschätzen zu können. Das Argument der EMA lautete aber, dass mit der Studie 104 für Delta F mit Minimal Function schon hinreichend Information über die Langzeitwirksamkeit vorliegt. Das möchte ich verknüpfen mit meiner eigenen Erfahrung. Wir wissen mittlerweile, wenn wir zehn Halbwertszeiten dieses Medikaments haben – das ist quasi schon nach zwei Wochen –, dass wir uns in der Reversion des Basisdefekts sogar schon der Sättigung nähern. Das haben wir geprüft, indem wir Messungen zum Basisdefekt nach einem Monat, nach drei Monaten, nach fünf Monaten gemacht haben. Das war sehr ähnlich. Die klinische Wirksamkeit könnte natürlich abnehmen, wenn die Medikamente auf einmal von der Leber stärker abgebaut werden und solche Anpassungseffekte auftreten. Das können wir von den Patienten, die die Medikation von Delta Delta, die Tripeltherapie, schon über ein Jahr bekommen und die wir vor wenigen Wochen erneut vermessen haben, nicht bestätigen. Die Wirkung ist also gleich. Was Sie bei unserem jungen Klientel sehen, ist, dass sich die Anthropometrie langsam kontinuierlich verbessert. Da gebe ich der Kritik des Instituts recht. Anthropometrische Daten kann man in acht Wochen nicht erheben. Wir wissen aus dieser Erfahrung – wir haben die Patienten ein Jahr lang gesehen –, dass sich der BMI der wachsenden Patienten, also im Alter zwischen 12 und 20 Jahren, weiter dramatisch verbessert hat.

Die andere Kritik, die das Institut geäußert hat, ist, dass man in acht Wochen die Frequenz der pulmonalen Exazerbation nicht sinnvoll eruieren kann. Dem stimme ich zu. Aber hier haben wir ein Klientel, das bereits mit Modulatoren behandelt worden ist, die Gating-

Mutation mit Ivacaftor und die Patienten mit Restfunktionsmutation mit einem relativ effektiven Korrektor und einer Potentiator-Kombination, sodass deren Häufigkeit der pulmonalen Exazerbation sowieso schon drastisch reduziert ist. Wenn Sie verlangten, dass wir hochsignifikant nachweisen, dass Tripel- gegenüber der Komparatortherapie auch in der Frequenz der pulmonalen Exazerbation einen drastischen Effekt setzt, dann müsste man extrem lange schauen. Das wird man nur mit den Phase-IV-Studien, Post Approval, einigermaßen gut absichern können. Das ist ein Effekt, der nicht ein halbes Jahr beobachtet werden muss, sondern man muss drei bis fünf Jahre vergleichen, damit man die Unterschiede sieht. Denn die Rate der pulmonalen Exazerbationen ist sehr gering geworden. Bei unserem Klientel, den Kindern und Jugendlichen, die ich immer sehe, haben wir keine mehr. Wir haben quasi noch null bis eins, und vorher hatten wir eine ganze Menge. Das gibt es nicht mehr. Man muss ganz lange therapieren, um überhaupt noch Unterschiede zu differenzieren. Ich glaube, das ist für Sie wichtig bei der Bewertung. Denn es wird immer gesagt, bei der Lebensqualität brauchen wir unbedingt die Frequenz der pulmonalen Exazerbation. Wenn Sie schon eine gute Vortherapie haben, haben wir das schon antitriert. Das war der Sinn des Ganzen. Das bestätigt, dass die Erstmedikamente auch nicht schlecht sind. Man macht heutzutage keine Studie über eine Therapie von zehn Jahren, um dann bei einem p-Wert von 0,01 festzustellen: Das ist weniger geworden.

Das war ein Kommentar. Es ist ganz wichtig, wenn Sie bei der Bewertung sagen, für die Lebensqualität spielt die pulmonale Exazerbation eine große Rolle – da gebe ich Ihnen recht –, aber bei dieser Klientel, Delta F/Gating, Delta F/RF, ist das kein probates Mittel mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tümmeler. – Jetzt hat sich Herr PD Dr. Schwarz von der AGAM und DGP gemeldet.

Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP): Nur zur Bestätigung dessen, was die Vorredner, die Kliniker, schon gesagt haben. Man sieht diese Effekte durch alle genannten Gruppen durch und nicht nur in einem Biomarker, sondern in mehreren Biomarkern und zusammenfassend im subjektiven und auch im objektiven Bereich. Um vielleicht deutlicher zu zeigen, wie die Patienten davon profitieren: Kein Patient, der diese Therapie angefangen hat, möchte sie absetzen. Es gibt Situationen, zum Beispiel eine Schwangerschaft, wo wir nicht unbedingt diese Empfehlung aussprechen. Aber alle sagen: Nein, ich möchte es definitiv weiter nehmen. In allen Gruppen war für die Patienten ein starker Unterschied zu spüren, zu sehen. Jeder hat unterschiedliche Biomarker; sie sind mit Sicherheit nicht bei allen Patienten gleich. Das ist ein starkes Signal vonseiten der Patienten, dass selbst für ein paar wenige Tage das Medikament nicht abgesetzt werden soll, geschweige denn für eine längere Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwarz. – Frau Bickel hat sich noch einmal gemeldet. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich möchte die Kliniker fragen, wo sie den Therapiestandard sehen. Ich würde Sie bitten, dabei zu unterscheiden nach der Gating-Mutation, der Restfunktionsmutation und der unbekannt Mutation. Was ist aus Ihrer Sicht der Therapiestandard für diese drei Konstellationen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Tümmeler.

Herr Prof. Dr. Tümmeler (MHH): Der Standard für die Gating-Mutation, Frau Bickel, ist selbstverständlich die supportive Basistherapie plus Ivacaftor. Für die Restfunktionsmutation, sofern man sie abgesichert hat, die Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor plus normale supportive Therapie. Hier muss ich allerdings einschränken, weil diese Patienten relativ mild betroffen sind, für die supportive Therapie sogar abgeschwächt und moduliert, weil sie in diesem extremen Maße nicht mehr notwendig ist. Für Delta F und unbekannt gab es bisher selbstverständlich nur die supportive Therapie, das ganze Paket, das wir anbieten müssen, von Physiotherapie über Inhalationstherapien bis zur Supplementation von Pankreasenzymen und Vitaminen und dergleichen mehr, was dem klassischen Therapiekonzept, wenn es

korrekt gemacht wird, drei Stunden pro Tag entspricht. Bitte bedenken Sie, diese Patienten sind meistens alt und zum anderen schwer betroffen, und sie haben seltene Mutationen, die man einfach nicht identifiziert hat. Die konnten bisher nicht profitieren, weil sie unglücklicherweise eine Mutation haben, die durch den Arzt nicht einer exzessiven CF-Analyse unterworfen wurde oder man das nicht für notwendig gehalten hat. Aber die Klinik ist natürlich viel schwerer. Bei diesen drei Gruppen, die sehr heterogen sind, ist die Gruppe Delta F mit unbekannter Mutation im Schnitt eine klassische Mukoviszidose-Population und damit den Patienten mit Delta Delta und Delta MF eher vergleichbar als den beiden anderen, für die bereits Therapien für drei bis vier Jahre oder sogar zehn Jahre zur Verfügung stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mall, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich würde gerne das, was Herr Tümmler gesagt hat, dahin gehend ergänzen, dass es die Beschreibung des bisherigen Standard of Care ist. Wir haben jetzt die Möglichkeit, einen neuen Standard of Care einzuführen, umzusetzen, was wir in unserem Zentrum schon gemacht haben, mit der Zulassung der Dreifachtherapie für alle drei Genotypkonstellationen, die Sie aufgezählt haben. Da ist es für mich für Patienten mit Delta-F- und Minimalfunktionsmutation seit letztem Jahr Standard of Care, die Dreifachtherapie einzusetzen, und jetzt auch bei Patienten, die compound heterozygot sind, für eine Gating-Mutation oder eine Restfunktionsmutation, und zwar deshalb, weil wir beide Allele behandeln können, weil wir dadurch eine weitere Verbesserung auf der Ebene des Basisdefekts erzielen können, was wir am Schweißtest sehen. Es ist für mich bei einer schweren genetischen Erkrankung das Ziel, was auch die Standardtherapie definieren sollte, den Basisdefekt möglichst gut zu korrigieren. Das heißt, jedes Inkrement, das wir dort hinbekommen, ist extrem wertvoll. Ich hatte kurz vor der Zulassung der Dreifachtherapie in einer Kommission mitgearbeitet, die ein Commission Statement im „Lancet Respiratory Medicine“ erarbeitet hat. Wie gesagt, das war noch vor der Zulassung, aber es war schon erahnbar, dass das kommt. Es wurde dort von einem großen internationalen Expertengremium so antizipiert, dass das nach der Zulassung der neue Standard of Care wird. Was wir im Moment noch nicht wissen – dazu gibt es mehrere Studien –, ist, inwieweit wir die bisherige symptomorientierte Therapie zurücknehmen können. Da sind wir im Moment absichtlich vorsichtig. Das machen wir kontrolliert. Es wird sicherlich vom Stadium der Grunderkrankung abhängen, inwieweit man das tun kann. Der Punkt, den ich machen will, ist: Die Dreifachtherapie ist für alle zugelassenen Genotypkonstellationen der neue Standard of Care.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mall. – Gibt es sonstige Äußerungen der Kliniker dazu? – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank, Herr Professor Mall. Genau darum ging es mir: um den neuen Therapiestandard. Ich habe mich vielleicht missverständlich ausgedrückt. Aber Sie haben gerade gesagt, dass sowohl bei Gating-Mutation als auch bei RF-Mutation Ivacaftor als Standard durch die Dreierkombination abgelöst wurde – das habe ich richtig vernommen? –, bei der anderen sowieso, da haben Sie gesagt, neben BSC steht zum ersten Mal eine kausale Therapie zur Verfügung. – Danke schön.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Eine ganz kurze Ergänzung. Hier war die 104er-Studie so wichtig. Sie hatten vorhin gesagt: Warum wurde die überhaupt gemacht? Man hat sowohl in den klinischen Outcomes als auch auf der Ebene des Basisdefekts eine deutliche Verbesserung gezeigt. Das begründet, den bisherigen Standard of Care Ivacaftor bei den Gating-Mutationen durch die Dreifachtherapie zu ersetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mall. – Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen, wenn er es möchte. – Bitte schön, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich möchte abschließend kurz zusammenfassen, was wir heute im Wesentlichen gehört haben. Zystische Fibrose ist eine seltene, lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Die bei weitem häufigste Todesursache ist die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben hieran. Das mediane Sterbealter liegt in Deutschland bei lediglich 34 Jahren und ist somit immer noch viel zu früh. Der Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren ermöglicht es, die Krankheitsursache zu adressieren und die Krankheitsprogression zu bremsen. Die Tripelkombination baut auf dem bestehenden Wirkprinzip und den Wirkstoffkombinationen auf und wurde für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind bzw. heterozygot und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen, mit einem erheblichen Zusatznutzen durch den G-BA bewertet. Wie bereits dargelegt und wie wir ausführlich diskutiert haben, ist das ausschlaggebende Kriterium für die Wirksamkeit der Tripelkombination das Vorliegen einer F508del-Mutation, unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Somit ergibt sich der bereits attestierte positive Behandlungseffekt auch bei den neuen, heute diskutierten Patienten. Die Lungenfunktion der Patienten wird deutlich erhöht und ihre Lebensqualität gesteigert. Wir haben gehört, dass das auch in der klinischen Praxis eindeutig zu beobachten ist. Gemessen anhand des Biomarkers Schweißchlorid werden Patienten teils sogar unter die diagnostische Grenze der CF gebracht.

Für Patienten mit einer anderen oder unbekanntem Mutation auf dem zweiten Allel ist die Tripelkombination die erste Möglichkeit zur kausalen Behandlung. Für die anderen Patienten mit Gating- oder Minimalfunktionsmutation stellt sie gegenüber den bisherigen, bereits hocheffektiven CFTR-Modulatoren eine weitere Verbesserung dar. Wir haben gehört, dass es sich möglicherweise sogar um einen neuen Standard of Care für diese Patienten handelt.

Diese positiven Effekte insgesamt ermöglichen nun auch den heute diskutierten Patienten und somit 85 Prozent aller CF-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland ein weitgehend normales Leben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker und das Team des pharmazeutischen Unternehmers dafür, dass unsere Fragen beantwortet worden sind. Wir werden bei der Entscheidungsfindung selbstverständlich berücksichtigen, was heute diskutiert worden ist. – Einen schönen Tag an alle, die uns jetzt verlassen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:30 Uhr