

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-733)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 7. Februar 2022

von 12:00 Uhr bis 12:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceutical (Irland) Limited:**

Frau Schmeding
Frau Dr. Kräss
Herr Dr. Dr. Patchev
Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM)/Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e. V./Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP), AG Cystische Fibrose:**

Frau PD Dr. Dittrich
Frau Dr. Brinkmann
Frau Dr. Hammermann
Frau PD Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmende für die **Unimedizin Mainz (Oberärztin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin):**

Frau Dr. Poplawska

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

Herr Dr. Wilken
Herr Heyne

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

Frau Martin
Herr Kahnert

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

Frau Bauer
Frau Dr. Dietz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben am heutigen Montag wieder unseren Anhörsungstag. Wir sind alle gut gelaunt und freuen uns auf die dritte Anhörung des heutigen Tages: zu Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose für Zwei- bis Fünfjährige, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Basis der heutigen Anhörung im Rahmen einer Neubewertung nach Fristablauf ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Wir haben hierzu Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Vertex, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, eine Einzelstellungnahme von Frau Dr. Poplawska von der Universitätsmedizin Mainz, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich von BIO Deutschland und AbbVie, sowie vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Vertex, sind zugeschaltet Frau Schmeding, Frau Dr. Kräss, Herr Dr. Dr. Patchev und Herr Dr. Dr. Banik, für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose und die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, hier die AG Cystische Fibrose, Frau Privatdozentin Dr. Dittrich, Frau Dr. Brinkmann, Frau Dr. Hammermann und Frau Privatdozentin Dr. Stahl. Frau Dr. Poplawska von der Unimedizin Mainz ist nicht zugeschaltet, jedoch Frau Martin und Herr Kahnert für BIO Deutschland, Frau Bauer und Frau Dr. Dietz für AbbVie, Herr Bussilliat für den vfa sowie Herr Dr. Wilken und Herr Heyne für den BPI.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte einzuführen. Dann würden wir in die übliche Frage- und Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für die Firma Vertex? – Frau Kräss, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Julia Kräss. Ich bin bei Vertex im Market Access tätig und verantwortlich für die Dossiererstellung. Heute sprechen wir über die erneute Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor für zwei- bis fünfjährige Kleinkinder. Bisher hat der G-BA diesen Wirkstoff für alle zugelassenen Altersgruppen positiv bewertet, so auch für die Zwei- bis Fünfjährigen. Jetzt sprechen wir anhand neu eingereichter Daten über die Bestätigung des bestehenden Zusatznutzens.

Doch bevor wir weiter thematisch einsteigen, lassen Sie mich meine Kollegen vorstellen bzw. sich diese aufgrund des Formats kurz selbst vorstellen, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Mein Name ist Annette Schmeding. Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Schönen guten Tag! Mein Name ist Alexandre Patchev. Ich bin Arzt und bei Vertex Deutschland für die pädiatrischen Indikationserweiterungen zuständig.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Mein Name ist Norbert Banik. Ich bin Geschäftsführer bei der Winicker Norimed GmbH. Wir haben Vertex bei der Dossiererstellung unterstützt.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Heute sprechen wir über Lumacaftor/Ivacaftor, die einzige kausale Therapie für die zwei- bis fünfjährigen CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Ich möchte drei Fragen beantworten. Erstens. Was ist zystische Fibrose, abgekürzt CF?

Zweitens. Wieso ist die frühestmögliche Therapie bei der CF wichtig? Drittens. Worin besteht für Lumacaftor/Ivacaftor für die Zwei- bis Fünfjährigen der Zusatznutzen?

Zur ersten Frage: Was ist zystische Fibrose? Die zystische Fibrose ist eine angeborene, progressive, multisystemische Erkrankung, die das Leben der Betroffenen stark verkürzt. CF-Patienten sterben in Deutschland im Schnitt bereits mit nur 35 Jahren. CF-Betroffene kommen mit einem Fehler im Erbgut, im CFTR-Gen, auf die Welt. Dieses Gen kodiert für einen Chloridionenkanal, der in vielen Organen vorkommt. Bei CF ist der Kanal entweder nicht vorhanden oder in seiner Funktion stark eingeschränkt. Dies führt zu sehr zähflüssigen Körpersekreten, dadurch zu Funktionseinschränkungen durch verstopfte Organgänge und letztlich zur Zerstörung der betroffenen Organe. Bereits Säuglinge leiden so an einer Zerstörung der Bauchspeicheldrüse, weshalb sie schlecht wachsen und gedeihen. Sehr früh präsent sind auch irreversible strukturelle und funktionelle Schäden der Lunge, die sich mit zunehmendem Alter immer weiter verstärken. Bei der heute relevanten Mutation F508del hat das Fehlen einer einzigen Aminosäure dramatische Konsequenzen, weil kaum CFTR-Protein an die Zelloberfläche kommt. Falls etwas ankommt, ist es defekt.

Die CFTR-Modulation hebt diese Funktion des CFTR-Proteins trotz Mutation wieder an. Die Modulatoren adressieren damit die Krankheitsursache im Gegensatz zu den bisherigen symptomatischen Therapien. Orkambi besteht aus zwei Modulatoren, zum einen dem Wirkstoff Lumacaftor, einem Korrektor für den Kanal, der bewirkt, dass mehr Protein an die Zelloberfläche gelangt, zum anderen dem Wirkstoff Ivacaftor, einem Potentiator für den Kanal. Dieser bewirkt, dass das Protein in einem offenen Zustand vorliegen kann.

Zur zweiten Frage: Wieso ist die frühestmögliche Therapie bei der CF wichtig? Das Ziel ist, den Progress aufzuhalten. Die CF ist ein sich verschlechterndes Kontinuum. Die vielfältigen Organschäden und -symptome werden im Kindes- bzw. Erwachsenenalter immer stärker. Dies sind direkte Konsequenzen der bereits in utero fehlenden CFTR-Funktion. Je früher die CFTR-Funktion durch eine kausale Therapie angehoben werden kann, umso größer ist die Chance, den Progress zu verlangsamen, den Gesundheitszustand stabil zu halten und die Lebenserwartung der Betroffenen zu verlängern. Ein wesentliches Element der frühen Therapie ist auch die frühe Diagnose. Daher hat der G-BA CF im Neugeborenen-Screening flächendeckend aufgenommen. In Summe ist das Prinzip der frühestmöglichen Therapie entscheidend, um das wichtigste Therapieziel der CF zu erreichen: progressive Organschäden zu vermeiden. Dies gilt ab der Geburt und natürlich auch für die heute zu besprechende Patientengruppe der Zwei- bis Fünfjährigen.

Zur dritten Frage: Worin besteht für Lumacaftor/Ivacaftor für die Zwei- bis Fünfjährigen der Zusatznutzen? Für Lumacaftor/Ivacaftor für die zwei- bis fünfjährigen CF-Patienten hat der G-BA 2019 einen Zusatznutzen festgestellt; denn es kann als bisher einzige kausale Therapie den Progress der Erkrankung bremsen. Zuvor hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Kindern ab zwölf Jahren und einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Kindern von sechs bis elf Jahren attestiert. Bei den über Zwölfjährigen waren die Verringerungen von pulmonalen Exazerbationen ausschlaggebend und bei den Sechs- bis Elfjährigen die verbesserte Lungenbelüftung, gemessen anhand des LCI, des Lung Clearance Index. Der Beschluss für die Zwei- bis Fünfjährigen beruht auf dem Evidenztransfer der Studien der Älteren sowie der Verbesserung der Lungenbelüftung. Befristet wurde der Beschluss, da zu diesem Zeitpunkt eine explorative randomisierte, kontrollierte Studie, eine RCT, für die Patienten im Indikationsgebiet am Laufen war und deren Ergebnisse in die Bewertung einfließen sollten. Diese vergleichende Studie ist für die jungen Patienten von zwei bis fünf Jahren eine Besonderheit. Nun ist die Studie abgeschlossen. Die Ergebnisse liegen vor. Sie zeigen für die zwei- bis fünfjährigen Patienten überzeugende patientenrelevante Verbesserungen. Die Studie stärkt somit die Datenlage für den in der Erstbewertung anerkannten Evidenztransfer und bestätigt den Zusatznutzen. Die Datenlage unterstreicht für Lumacaftor/Ivacaftor für diese junge Alterskohorte eindringlich drei Aussagen: Ein Zusatznutzen liegt vor, der frühestmögliche Therapiebeginn kann

ermöglicht werden, und die Progression bei dieser multisystemischen Erkrankung kann aufgehalten werden.

Damit bin ich mit meinen allgemeinen einführenden Worten am Ende und übergebe, wenn Sie gestatten, das Wort an meinen Kollegen Herrn Patchev, der näher auf die medizinischen Einzelheiten der Studie eingehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Das können wir machen. Bitte schön, Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Lassen Sie uns gemeinsam einen Blick auf die Daten der 121er-Studie werfen, um ein Verständnis zu entwickeln, wie diese den patientenrelevanten Zusatznutzen von Orkambi bei den Kleinkindern mit CF bestätigt. Die zentralen Elemente dieser explorativen Studie waren die strahlungsfreie Bildgebung mittels MRT und die Lungenfunktionsmessung mittels Lung Clearance Index, dem LCI, und das in Serie über einen Zeitraum von zwei Jahren, im ersten Jahr randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert, und das, obwohl Orkambi zu diesem Zeitpunkt bereits für diese Altersgruppe zugelassen war. Somit ist der Beitrag, den die Eltern und die Patienten für die Wissenschaft geleistet haben, gar nicht hoch genug einzuschätzen. Im zweiten Jahr der Studie erhielten alle Patienten Orkambi, aus den besagten ethischen Gründen.

Was zeigen uns die Ergebnisse? Die Bildgebung ist in der CF zunehmend relevant. Die Befunde, die hinter den MRT-Scores im Dossier stecken, sind typisch für die CF und von großer Relevanz. Das sind unter anderem die typischen Schleimpfropfen, die ganze Luftwege verschließen können, oder Ausbuchtungen oder gar der Kollaps ganzer Lungenabschnitte bis hin zu Lungenlappen.

Was bedeutet der MRT-Score von 20, den die Kinder am Anfang der Studie in etwa hatten? Wenn die Skala bis 84 reicht, bedeutet das, dass die Kinder bereits im Vorschulalter ein Viertel ihrer Lungengesundheit eingebüßt haben, und das oftmals durch irreversible Schäden. Somit zeigen uns die MRT-Scores sehr deutlich und schmerzhaft, wie schnell und unerbittlich CF die Lunge der Kinder angreift. Wir sehen in der Studie 121, dass Orkambi nach einem Jahr, aber ganz besonders nach zwei Jahren die MRT-Scores nachhaltig senkt, was bedeutet, dass reversible Schäden repariert werden und das Auftreten irreversibler Schäden gebremst wird.

Haben diese Schäden und deren Reparatur Auswirkungen auf die Funktion der Lunge? Ja, das haben sie. Bleiben wir zunächst beim MRT; denn dieses wird für die funktionellen Untersuchungen genutzt. Wir wissen, dass die Durchblutung von Lungenbereichen, die schlecht belüftet sind, vom Körper heruntergefahren wird. Das ist etwas, was wir im MRT sehen und sehr gut quantifizieren können. Hier sehen wir, dass bereits im jungen Alter schon ein Viertel der Lunge Funktionseinbußen zeigt. Auch hier sehen wir eine deutliche Verbesserung und Verlangsamung der Progression unter Orkambi. Die Minderbelüftung ist genau das, was wir mit dem LCI, dem Lung Clearance Index, messen. In die schlecht belüfteten Lungenabschnitte kann kein oder nur in geringem Maße Gasaustausch stattfinden. Das heißt, ich muss sehr viel öfter die Luft in die funktionierenden Bereiche der Lunge hinkommen, wo der Gasaustausch noch stattfinden kann. Ich muss letztendlich mehr Volumen bewegen. Das ist das, was ich mit dem LCI messe. Somit ist ein hoher LCI pathologisch. Er wird mit zunehmender Progression der CF-Lungenerkrankung immer höher. In der Studie 121 sehen wir deutliche positive Effekte nach einem Jahr, die im zweiten Jahr statistisch signifikant werden. Die positiven Effekte bedeuten, dass der progressive Anstieg des LCI verlangsamt, verhindert oder sogar umgekehrt werden kann. Das sehen wir reflektiert in den pulmonalen Exazerbationen. Das sind schwere Episoden von Lungenentzündung – wenn man so will – mit unbestrittener Patientenrelevanz. Auch hier sehen wir eine relevante Reduktion der Inzidenz unter der Therapie mit Orkambi.

Wir verhelfen also den Kleinkindern, die bereits ein Viertel ihrer Lungengesundheit eingebüßt haben, zu einer besseren Prognose, indem wir reversible Schäden umkehren und die Progression deutlich verlangsamen.

Gleichzeitig haben wir es hier mit einer Multiorganerkrankung zu tun. Denn wir wissen, dass das junge Alter der Patienten die Chance bietet, Organe zu erhalten, die im weiteren Verlauf sonst zerstört werden. In den vorgelegten Studien sehen wir, dass die Orkambi-Therapie bei den Kleinkindern zu einer stetigen Verbesserung der Bauchspeicheldrüsenfunktion führt. Mit zunehmender Behandlungsdauer erreichen immer mehr Patienten Werte, die man sonst nur bei Gesunden findet. Damit hängt zusammen, dass die Ernährungssituation und das Gedeihen der Kinder verbessert wird. Bei der CF kann jede banale Infektion zu einer Gewichtsabnahme führen. Das Ziel ist, die Patienten deutlich über dem 50. Perzentil vom Gewicht her zu halten. Die Hälfte der Patienten dieser Studie war bereits zu Beginn weit von diesem Zielwert entfernt. Im Verlauf der Studie sehen wir gegenläufige Verläufe der Gruppen. Die Patienten unter Placebo verschlechtern sich, rutschen ins Negative ab, und die Patienten unter Orkambi steigen an, und wir sehen einen signifikanten Anstieg. Deswegen ist der BMI bei diesen Kindern vielleicht – nicht jedes Kind ist unterernährt – definitiv relevant.

Ich fasse zusammen. Wir sehen deutliche Zeichen, dass die frühe kausale Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor zu einer deutlichen Verlangsamung der strukturellen und funktionellen Lungenschäden führt, und das mit deutlich weniger Exazerbationen assoziiert. Wir sehen auch deutliche und relevante Verbesserungen der Ernährungssituation und der Bauchspeicheldrüsenfunktion. Ganz wichtig: Wir sehen auch nach den zwei weiteren Studienjahren keinerlei neue sicherheitsrelevante Signale. Aus diesem Grund sehen wir insgesamt durch die neuen Ergebnisse den Zusatznutzen von Orkambi bestätigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Patchev, Frau Dr. Kräss. – Daran schließt sich meine erste Frage an. Wir haben in der Nutzenbewertung die Fragestellung, ob im Vergleichsarm die eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zVT BSC darstellt; denn im Studienverlauf haben wir rudimentäre Angaben zu Therapieanpassungen. Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht können Sie ein paar Takte dazu sagen, inwiefern in der 121er-Studie Therapieanpassungen im Rahmen einer Best-Supportive-Care-Begleitbehandlung möglich waren.

Die zweite Frage geht an die Kliniker. Sie haben das gerade angesprochen, Herr Dr. Patchev. Sie sagen, der BMI ist relevant für eine mittelbare Abbildung dessen, was aus den Entwicklungsstörungen folgen könnte. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Sehen Sie das genauso? Inwieweit eignet sich der BMI für die Abbildung einer Entwicklungsstörung in der vorliegenden Indikation gerade bei diesen kleinen Kindern? Welche Rolle spielen MRT-Scores im klinischen Alltag in der Indikation zystische Fibrose bei den zwei- bis fünfjährigen Kindern?

Zunächst an den pU: Können Sie uns vielleicht ein paar Erläuterungen zu den – wenn sie möglich waren – Therapieanpassungen im Rahmen der BSC im Vergleichsarm geben? – Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Die zVT ist eine auf den Patienten individuell zugeschnittene Therapie. Im Laufe der Studie war es durchaus möglich, dass Anpassungen vorgenommen werden. Wir haben Auswertungen vorgelegt, dass eine Antibiose, wenn sie nötig war, stattfinden konnte. Es gab auch Anpassungen der mukolytischen Therapien. Somit sehen wir, dass auch bei der Inhalationstherapie mit hypertoner Kochsalzlösung, die bei allen Patienten in der Studie gegeben wurde, die zVT entsprechend den Vorgaben des G-BA in der Studie dargestellt und umgesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Darauf werden wir mit Sicherheit gleich zurückkommen. Jetzt die Frage an die Kliniker zu BMI und MRT-Score, die Relevanz im klinischen Alltag. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Dr. Stahl.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM und GPP): Ich spreche für die FGM und zusammen mit den Kolleginnen auch für die anderen Fachgremien, die gemeinsam eine Stellungnahme eingereicht haben. – Zum BMI kann ich sagen, dass lange bekannt ist, dass es eine sehr gute Korrelation zwischen dem BMI und der Lungenfunktion bei Menschen mit Mukoviszidose gibt. Das heißt, je besser der Ernährungszustand, desto besser ist die Lungenfunktion und auch das Überleben der Patienten. Im Kindesalter ist es so, dass, wenn man es schafft, den BMI frühzeitig in den Normbereich zu bewegen, es gut möglich ist, ihn dort zu halten und damit die Voraussetzungen für die Patienten für ihr weiteres Leben möglichst gut zu setzen. Das ist das, was in dieser Studie gezeigt werden konnte. Bei Kindern geht es allerdings selten um den absoluten BMI, sondern in der Regel um BMI-Perzentile oder BMI-z-Score, der sich in der Verumgruppe von negativ zu positiv gewandelt hat, während er das in der Placebogruppe nicht getan hat, sondern sich eher umgekehrt verhalten hat.

Auch zum MRT-Score kann ich etwas sagen. Ich habe in einer Klinik gearbeitet, die seit 2008 MRTs bei Patienten mit Mukoviszidose regelmäßig durchführt und die MRT-Scores verwendet. Sie können im Alltag sehr hilfreich sein, um Befunde zu objektivieren und nicht einfach nur zu sagen: Es gibt an einer Stelle der Lunge Schleim. Man kann es semiquantitativ auswerten: Wie verhält sich die CF-Lungenerkrankung im Verlauf? Gibt es eine Veränderung oder eine Verbesserung mit einer Reduktion des MRT-Scores? Das ist für den Patienten auch klinisch relevant. Man sieht in der Regel eine Verbesserung der Symptome mit einer Abnahme des Hustens, mit einer Abnahme des Sekrets und oft auch mit einer Abnahme der Frequenz der pulmonalen Exazerbationen. Wir konnten kürzlich zeigen, dass die Rate der pulmonalen Exazerbationen mit der Höhe des MRT-Scores zusammenhängt. Das heißt, je mehr Veränderungen im MRT zu sehen sind, desto mehr Exazerbationen hat der Patient. Wenn es umgekehrt nicht gelingt, die Rate der pulmonalen Exazerbationen zu minimieren, kommt es zu einer stärkeren Verschlechterung im MRT-Score mit mehr strukturellen und funktionellen Einschränkungen der Lunge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Stahl. – Jetzt hat sich Frau Dr. Dittrich gemeldet, bitte schön.

Frau Dr. Dittrich (AGAM, FGM und GPP): Herzlichen Dank. – Ich möchte mich dem anschließen, was Frau Stahl schon ausgeführt hat, und kurz ergänzen. Der BMI ist typischerweise das früheste Symptom. Vor Einführung des Neugeborenen Screenings ist der überwiegende Teil der Kinder über den BMI, also über das fehlende Gedeihen, aufgefallen. Es ist somit das erste Symptom der Krankheitsmanifestation. Man weiß auch: Was im Vorschulalter verlorengelassen, kann der überwiegende Teil der Kinder nicht aufholen. Das ist ein starkes Argument für ein frühzeitiges Eingreifen insbesondere im Zusammenhang mit der Lungenfunktion; das hat Frau Stahl schon ausgeführt.

Zum MRT-Score. Ich bin Kinderärztin. Wir sprechen über eine Altersgruppe, die sich durch das Fehlen von Kooperation auszeichnet. Da ist es natürlich schwierig, valide Parameter zu haben. Das Kind teilt einem nicht mit, wie es sich fühlt. Das Kind kann in diesem Alter nur unter ganz besonderen Bedingungen Lungenfunktionen zeigen, etwa durch Pusten. Was wir bei den älteren Patienten sehen, ist, dass das MRT sehr hilfreich ist, wenn der Patient nicht kooperiert. Wenn er nicht kooperiert, ist die Lungenfunktion ein Parameter, den Sie nicht wirklich valide auswerten können. Wir haben in der placebokontrollierten Studie die Patienten im Alter von zwei bis fünf Jahren eingeschlossen. Wir brauchen einen Vormittag, um bei diesen Kindern eine Lungenfunktion valide zu erfassen; sie brauchen sehr viele Versuche. Aus diesem Grund gab es das MRT als primären Endpunkt. Das hat seine Rechtfertigung durch den Mangel an Kooperation; denn darüber können Sie Ergebnisse erheben, die von der Kooperation unabhängig sind. Das macht diese Altersgruppe in klinischen Studien sehr schwierig; das hat Herr Patchev bereits ausgeführt. Wir Kinderärzte sind aber sehr dafür, zu versuchen, Parameter zu erheben. Aber man muss Parameter erheben, die sich in dieser Altersgruppe erheben lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Dittrich. – Frau Teupen von der PatV, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an die klinischen Experten, wie sie den Lung Clearance Index einschätzen. Es wurde gerade schon gesagt, er ist schwer zu erheben. Aber in der Studie wurde er erhoben. Können Sie die Bedeutung dieses Endpunktes darlegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das? – Frau Dr. Stahl, bitte.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM und GPP): Ich kann gerne etwas zum LCI erzählen. Das ist mein Forschungsschwerpunkt. Ich beschäftige mich seit zehn Jahren tagtäglich mit dieser Lungenfunktionsmethode und habe dazu beigetragen, sie in Deutschland an verschiedenen CF-Zentren zu etablieren, und gezeigt, dass sie mit den Einschränkungen, die Frau Dittrich genannt hat, multizentrisch durchführbar ist. Ich sage es vorneweg: Ich war diejenige, die die MBBs in dieser Studie ausgewertet hat. Das habe ich als Interessenkonflikt angegeben. Daher kann ich aber sagen, dass es in dieser Studie gelungen ist, bei nahezu allen Patienten zu allen Visiten die Lungenfunktion zu erfassen, mit dem von Frau Dittrich beschriebenen Aufwand, und dabei qualitativ hochwertige Messungen zu erhalten. – Das zur Qualität der Messungen.

Der LCI selbst ist ein sehr empfindsamer Parameter, der frühzeitig anzeigen kann, dass es in der Lunge von Menschen mit Mukoviszidose Probleme im Sinne von mucusbelegten Atemwegen gibt, und der sehr empfindlich auf Therapieänderungen reagiert, was durch verschiedene Therapiestudien, in denen er als Endpunkt eingesetzt wurde, belegt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Stahl. – Frau Teupen?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Bickel.

Frau Bickel: Einen schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an die Kliniker. Der pharmazeutische Unternehmer hat eben ausgeführt, dass es bei der F508del-Mutation, die homozygot ist, wichtig ist, frühzeitig zu therapieren. Ich fände es wichtig, wenn Sie das bestätigen. Es gibt Unterschiede – das haben wir in diversen Anhörungen gelernt –, was Mutationen angeht. Da möchte ich gerne Ihr Votum hören, ob Sie genauso einschätzen, dass man so früh wie möglich therapieren sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Dittrich, bitte.

Frau Dr. Dittrich (AGAM, FGM und GPP): Sie haben völlig recht; das ist eine gute Frage, weil es bei der Mukoviszidose sehr unterschiedliche Verlaufsformen gibt. Die homozygote $\Delta F508$ -Mutation ist die häufigste in Deutschland. Sie ist ohne Frage eine schwere Mutation, die im Neugeborenen-Screening obligat auffällt. Das Screening ist entwickelt worden, damit die Kinder mit klassischer Verlaufsform, mit früher Manifestation, mit Gedeihstörungen im ersten Lebensjahr detektiert werden. Dazu zählt diese homozygote Mutation ohne Frage. Das ist bei anderen Mutationen, die, wie Sie sagten, auch schon diskutiert worden sind, vielleicht eher fraglich, aber die homozygote $\Delta F508$ bringt obligat eine klassische Verlaufsform mit sich, wo bereits im Säuglingsalter Symptome auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dittrich. – Frau Dr. Hammermann, bitte.

Frau Dr. Hammermann (AGAM, FGM und GPP): Ich komme von der GPP. Frau Dittrich hat schon alles gesagt. Ganz wichtig ist aber, hier darauf hinzuweisen, dass obligat die exokrine Pankreasinsuffizienz dazukommt. Das heißt, neben dem pulmonalen klassischen Verlauf der Mukoviszidose haben wir hier noch die gastrointestinale Symptomatik, die immer mit dabei ist und wo gerade die Vorteile bezüglich der Längen- und Gewichtsentwicklung bzw. des BMI bzw. des Aufhaltens oder Verzögerns der fortschreitenden Pankreasinsuffizienz durch diese Therapiemöglichkeiten die Dinge sind, die wirklich besonders wertvoll sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hammermann. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. – Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben es hier mit Lumacaftor/Ivacaftor zu tun. Wenn ich mir all diese Präparate und wann welche Zulassungen kommen, ansehe, frage ich mich, ob das Kaftrio für dieses Anwendungsgebiet in Kürze zugelassen werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU ist angesprochen. Frau Kräss.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Das Ziel von Vertex ist, allen betroffenen Menschen mit CF eine kausale Therapie zu ermöglichen. Daher entwickeln wir unsere Therapien kontinuierlich weiter, ob das hin zu noch selteneren Mutationen oder aber auch wie im heutigen Fall zu jüngeren Patientenpopulationen geht. Kaftrio, das Sie angesprochen haben, wird seit Januar dieses Jahres für Patienten ab sechs Jahren eingesetzt. Die Therapie ist auch für Jüngere geplant. Das zeigt, die CFTR-Modulation wirkt bereits bei Säuglingen. Die aktuelle Zulassungserweiterung für Orkambi für die Zwei- bis Fünfjährigen ist die einzige für diese Altersgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kräss. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet? – Okay. – Dann hat sich Frau Afraz von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemeldet.

Frau Afraz: Ich habe eine Nachfrage an den pU bezüglich der Umsetzung der zVT in Form von BSC. Dem IQWiG fehlen konkret weitere Angaben, Details zur Therapieanpassung. Sie sind der Auffassung, dass BSC hinreichend umgesetzt wurde. Haben Sie weitere Details, die Sie nachreichen könnten? Wurde im Verlauf etwas angepasst und, wenn ja, warum? Haben Sie also Details, die Sie nachreichen könnten, dass man zu dem Schluss kommen könnte, man hätte hinreichende Angaben zu Therapieanpassungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Wer macht das? – Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Was wir in allen unseren Studien erfassen, entspricht dem üblichen Standard, den man braucht, um zu verstehen, wie der Patient behandelt wird, und auch für die entsprechende Sicherheitsabschätzung. Die Frage ist eher, inwieweit es sinnvoll ist, sich diese Verläufe individualisiert anzuschauen. Wir haben, wie schon gesagt, vom G-BA eine qualitative Vorgabe hinsichtlich einer individualisierten Therapie, bestehend aus Mukolytika, hypertoner Kochsalzlösung, Antibiotika und anderen Medikamenten, sofern angezeigt. Nicht jedes Kind hat eine Aspergillose. Die Kinder, die eine Aspergillose entwickelt haben, haben ein Pilzmittel bekommen; man hat sie nicht zwei Jahre ohne gelassen. In einer Situation, in der die bestmögliche kausale Therapie zu diesem Zeitpunkt schon zugelassen war, zu dem die meisten Patienten noch gar nicht rekrutiert worden sind, ist es ethisch gar nicht vertretbar, zu sagen: Ich lasse die Patienten zwei Jahre lang unbehandelt laufen. Fragen nach der Frequenz oder nach der genauen Dosierung bei einer Population, wo ein Kind zwei Jahre alt ist und 8 kg wiegt und das andere fünf Jahre alt ist und vielleicht über 20 kg wiegt, würde zu unglaublich großem Rauschen führen. Was wir zeigen, ist, dass es qualitative Änderungen der Therapie – das haben wir im Dossier auch eingereicht –, sofern medizinisch angebracht und sinnvoll, alles, was indiziert war, gegeben hat. Wie schon gesagt, es ist das erste Mal, dass wir nach Frequenzen oder Posologien oder Wirkstärken gefragt werden. Das ist in den Rohdaten sicherlich irgendwo enthalten. Aber es ist sehr infrage zu stellen, ob das zu einer Steigerung der Aussagesicherheit beitragen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Frau Afraz, das nehmen wir so zur Kenntnis?

Frau Afraz: Das nehmen wir so zur Kenntnis. Das IQWiG kritisiert das in der Nutzenbewertung. Es wäre eine Chance, das darzustellen, wenn Sie sagen, dass Daten dazu vorhanden wären. – Ich sehe, dass sich noch jemand zu Wort meldet. So viel von mir. Danke schön.

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

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM und GPP): Ich wollte mich rückversichern. Die Daten, die ich gesehen habe, die der pharmazeutische Unternehmer eingereicht hat, waren, dass es insbesondere bei den Antibiotika Unterschiede gab, ob sie gegeben wurden oder nicht. Aber es ist aus klinischer Sicht in zwei Jahren Therapiedauer sehr normal, dass ein CF-Patient nicht kontinuierlich Antibiotika erhält. Man kann jedes Mal versuchen, nachzuvollziehen, warum das Antibiotikum genau gegeben wurde und warum damit aufgehört wurde. Aber das trägt nicht wesentlich zum Erkenntnisgewinn bei. Ich kann mich nicht genau erinnern, ob es noch um andere Medikamentengruppen ging. In meiner Erinnerung waren es vor allen Dingen die Antibiotika, wo das IQWiG eine Nachfrage hatte. Da möchte ich aus klinischer Sicht sagen: Es ist absolut normal, dass ein Patient nicht kontinuierlich über zwei Jahre das Antibiotikum am Stück nimmt, sondern indikationsbezogen ein Antibiotikum an- und wieder abgesetzt wird. Soweit ich mich erinnere, war die Durchführung der alterstypischen mukolytischen Inhalationstherapie mit Inhalation von hypertonem Kochsalz bei der absoluten Mehrheit der Patienten die ganze Zeit kontinuierlich vorhanden, was aus meiner Sicht die pulmonale BSC ist. Bei unter Fünfjährigen kommen Pulmozyme vereinzelt zum Einsatz, aber nur Off-Label als Mukolytikum. Ich wüsste nicht, wie man das detaillierter aufschlüsseln sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stahl. – Frau Dittrich, bitte.

Frau Dr. Dittrich (AGAM, FGM und GPP): Grundsätzlich gehe ich davon aus – wir haben auch an dieser Studie teilgenommen –, dass diese Daten in den Rohdaten vorliegen; sie sind dokumentiert. Es handelt sich um ausgewählte Zentren, die in einem europäischen Studiennetzwerk miteinander verbunden sind, die leitliniengerecht arbeiten. Insofern kann ich mich Frau Stahl nur anschließen. Die Kinder werden die leitliniengerechte mukolytische Therapie bekommen haben, die als Standardtherapie typischerweise kaum verändert wird, und indikative Antibiotikatherapien. Das entspricht der Behandlung nach Leitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dittrich. – Sonstige Ergänzungen dazu? – Frau Afraz, diese Aussage hilft Ihnen etwas?

Frau Afraz: Ich nehme mit, dass von klinischer Seite gesagt wurde, dass es schon plausibel ist, dass das korrekt gemacht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Frau Dr. Kräss oder wem auch immer die Möglichkeit geben, das, was wir in den letzten 39 Minuten erörtert haben, kurz wertend zusammenzufassen. Frau Kräss, bitte.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Vielen Dank. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, für die heutige Diskussion. Ich möchte gerne kurz zusammenfassen, was wir gehört haben. Zu betonen ist: Die Erkrankung ist angeboren, sie ist lebensverkürzend und betrifft verschiedene Organe des Körpers. Das heißt, die körperlichen Funktionen der CF-Patienten sind bereits bei Säuglingen und im jüngsten Kindesalter eingeschränkt. Sie verschlechtern sich immer weiter. Folglich ist das mittlere Sterbealter dieser Patienten gegenüber der allgemeinen Bevölkerung deutlich verringert. Daher ist das Therapieziel: je früher, desto besser, um die Progression der Erkrankung zu bremsen. Da setzen die CFTR-Modulatoren sowie das Neugeborenen-Screening an. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit 2015 auf dem Markt verfügbar und hat eindrucksvoll positive Ergebnisse sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit gezeigt, und dies unabhängig von der Altersgruppe. Heute haben wir für die zwei- bis fünfjährigen Patienten gehört, dass die neu vorgelegten überzeugenden RCT-Daten mit patientenrelevanten Verbesserungen zum Beispiel beim Gedeihen sowie der weiterhin geltende Evidenztransfer den vorliegenden Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bestätigen. Für die Versorgung konnte die Studie erfolgreich zeigen, wie hoch die Relevanz der Bildgebung sowie des LCI für die Verlaufsbeobachtung der Symptome in diesem jungen Alter ist.

Von daher sind wir davon überzeugt: Der Einsatz der CFTR-Modulatoren möglichst früh im Leben aller CF-Patienten kann die Progression bremsen und langfristig die Lebensqualität

verbessern. Es muss auch weiterhin das Ziel für die CF-Kinder ab zwei Jahren sein, die Lebenserwartung zu verlängern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Kräss, für diese kurze Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtungen und Bewertungen einbeziehen. Ich wünsche den Stellungnehmern und den externen Sachverständigen einen schönen Resttag.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12:41 Uhr