

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-773 bis D-777) +  
Ivacaftor (D-793 bis D-797)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Juni 2022

von 12:09 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Spona

Herr Dr. Dr. Patchev

Herr Heyne

Herr Petry

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

Frau Martin

Herr Kahnert

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

Frau Dr. Dietz

Frau Haberditzl

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM), der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e. V. (FGM) sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Prof. Dr. Dittrich

Frau Dr. Brinkmann

Frau Dr. Stahl

Frau Dr. Hammermann

Angemeldeter Teilnehmender des **Mukoviszidose-Zentrums Universitätsklinikum Essen:**

Herr Dr. Stehling

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

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Boenisch

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Zunächst Entschuldigung, wir sind neun Minuten nach der Zeit, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir haben jetzt eine ganze Reihe von kombinierten Verfahren. Das sind zum einen die Verfahren D-773 bis D-777 und dann spiegelbildlich D-793 bis D-797. Wir sprechen über Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose, und zwar im Alter von 6 bis 11 Jahren. Hier haben wir es mit verschiedenen Anwendungsgebieten zu tun, zum einen heterozygot F508del- und MF-Mutation, dann homozygot F508del-Mutation, dann heterozygot F508del- und Gating-Mutation, dann heterozygot F508del- und RF-Mutation und heterozygot F508del- und unbekannte andere Mutationen. Der Anlass dieser Anhörung und Nutzenbewertung ist das neue Anwendungsgebiet für die Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren. Vor diesem Hintergrund haben wir uns heute mit diesen Wirkstoffen in Kombination zu beschäftigen.

Wir haben schriftliche Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e. V. sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie. Herr PD Dr. Stehling vom Mukoviszidose-Zentrum des Universitätsklinikums Essen hat eine Stellungnahme abgegeben, als weitere Verbände und pharmazeutische Unternehmen BIO Deutschland, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, AbbVie zum Anwendungsgebiet B und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Vertex Pharmaceuticals müssten zugeschaltet sein Herr Spona, Herr Dr. Dr. Patchev, Herr Heyne, Herr Petry, für die AGAM, die FGM und die GPP Frau Prof. Dr. Dittrich, Frau Dr. Brinkmann, Frau Dr. Stahl, Frau Dr. Hammermann, für das Mukoviszidosezentrum Universitätsklinikum Essen Herr Dr. Stehling, für BIO Deutschland Frau Martin und Herr Kahnert, für den BPI Herr Wilken und Herr Boenisch, für AbbVie Frau Dietz und Frau Haberditzl sowie für den vfa Herr Bussilliat. Sie waren schon die ganze Zeit bei uns und sind immer noch da. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zu den wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Danach werden wir in die Frage- und Antwortrunde eintreten. Wer macht das für den pU? – Das ist Herr Petry. Bitte schön.

**Herr Petry (Vertex):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen gemeinsam erneut über die Triple-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sprechen dürfen. Anlass hierfür ist die Indikationserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren. Mein Name ist Dennis Petry, ich bin bei Vertex im Market Access tätig und habe das Dossier für die Triple-Kombination in eben dieser Patientengruppe verantwortet.

Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich Ihnen gern die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw. sich durch das derzeitige Format gern selbst kurz vorstellen lassen. Herr Spona.

**Herr Spona (Vertex):** Schönen guten Tag! Mein Name ist Christian Spona, ich bin heute hier in meiner Rolle als Market Access Direktor und leite dementsprechend das deutschen Market Access Team.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Mein Name ist Alexandre Patchev. Ich bin Arzt und bei Vertex in der Medizin für die pädiatrischen Indikationserweiterungen zuständig.

**Herr Heyne (Vertex):** Hallo, mein Name ist Marvin Heyne, ich bin bei Vertex in der globalen Biostatistik tätig und habe das deutsche Market Access Team bei der Dossiererstellung unterstützt.

**Herr Petry (Vertex):** Vielen Dank an die Kollegen. – Die Triple-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist bereits seit ihrer Zulassung ein Durchbruch in der Therapie der Mukoviszidose. Mittlerweile – nicht ganz zwei Jahre nach der Zulassung – ist sie bereits als der neue Therapiestandard in der Mukoviszidose im klinischen Alltag angekommen. Die Mukoviszidose, oft auch zystische Fibrose oder abgekürzt CF genannt, ist eine angeborene seltene und lebensverkürzende Erkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe, doch immer ist auch die Lunge beteiligt. So ist die bei Weitem häufigste Todesursache die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben. Das mediane Sterbealter liegt in Deutschland bei lediglich 34 Jahren.

Die Ursache der CF sind Mutationen, also Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen, das das CFTR-Protein kodiert. Mit den sogenannten CFTR-Modulatoren ist es möglich, spezifisch durch diese Mutation verursachte Fehler im CFTR-Protein zu korrigieren. Damit wird die zugrunde liegende Krankheitsursache adressiert, sodass die Krankheitsprogression durch die CFTR-Modulation gebremst wird.

Die Triple-Kombination ist der effektivste und für die meisten Patienten einsetzbare CFTR-Modulator. Sie ist bei allen Patienten ab 6 Jahren indiziert, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Dies wurde anhand der klinischen Daten gezeigt und in der Zulassung durch die EMA anerkannt. Somit können nun aktuell 85 % der CF-Patienten ab 6 Jahren in Deutschland mit dieser hocheffektiven Therapie versorgt werden, und das ist im doppelten Sinne ein Fortschritt. Zum einen profitieren die jüngeren Patienten nun unmittelbar von der unbestrittenen Wirksamkeit der Triple-Kombination, und zum anderen macht eine frühe Therapie aufgrund des progressiven Charakters der Krankheit über die Jahre hinweg langfristig einen erheblichen Unterschied für die Patienten. Erhebliche Spätfolgen können vermieden werden oder treten später ein. Je früher die Therapie initiiert werden kann, desto besser.

Die Wirksamkeit der Triple-Kombination basiert auf dem Vorhandensein eines F508del-Allels. Dennoch möchten wir gern insbesondere auf zwei spezifische Patientenpopulationen eingehen, für die der G-BA bei Patienten ab 12 Jahren im vergangenen Jahr bereits einen erheblichen Zusatznutzen ausgesprochen hat. Für die Patienten mit Minimalfunktionsmutation liegt eine 24-wöchige kontrollierte Studie vor. In dieser zeigen sich neben einer deutlichen Reduktion der pulmonalen Exazerbationen auch erhebliche Verbesserungen der Lungenfunktion, der Gedeihparameter sowie der Schweißchloridkonzentration. Alle diese Endpunkte sind hochgradig patientenrelevant und haben vergleichbare Ergebnisse wie damals bei den Patienten ab 12 Jahren. Somit ist eine deutliche Verbesserung in dieser Population zu sehen, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, haben wir die Zulassungsstudie vorgelegt. Diese wird gestützt von 24-wöchigen Daten einer Verlängerungsstudie, sodass Daten über insgesamt ein Jahr Behandlung vorliegen. Darüber hinaus legen wir mehrere indirekte Vergleiche gegen die zVT vor. Besonders wichtig ist aber: Die Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen Patienten wurde für Patienten im Alter ab 12 Jahren in einer 24-wöchigen zVT-kontrollierten Studie bewiesen. Auch der G-BA hat bereits einen erheblichen Zusatznutzen in dieser Population ausgesprochen. Warum sollte diese Wirksamkeit bei dieser progressiven Erkrankung nicht auch bei den jüngeren Patienten gegeben sein?

Diese Daten zeigen aber eindrucksvoll eines: Eine F508del-Mutation reicht aus, um eine bisher nicht erreichte klinische Wirksamkeit zu zeigen. Diese Wirksamkeit unbestritten über alle Patientenpopulationen hinweg ist der Grund, weshalb die Triple-Kombination der neue

Therapiestandard in der CF ist. – Mein Kollege, Herr Dr. Patchev, wird Ihnen dies, wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, weiter medizinisch erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine sehr geehrten Damen und Herren! Im Kontext der heutigen Anhörung sind drei Prinzipien besonders wichtig: Ein einziges F508del-Allel reicht aus, zwei sind aber besser, mehr CF-Aktivität ist immer besser, und drittens: Was man hat, hat man, aber was weg ist, ist weg. Zuerst zum Wirkmechanismus und warum ein F508del-Allel ausreicht, aber zwei noch besser sind: Die CF ist eine Erkrankung der mangelnden CFTR-Aktivität. Die Wirkstoffe der Dreifachkombination wirken synergistisch auf das Proteinprodukt dieser F580del-Mutation. Die zwei Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor binden an dieses fehlerhafte CFTR-Protein und sorgen dafür, dass es dorthin kommt, wo es hin soll, nämlich in die Zellmembran. Dort kommt Ivacaftor hinzu, bindet auch, öffnet diesen Kanal und hält ihn im geöffneten Zustand wie eine Art Holzkeil unter einer zufallenden Tür und stellt somit die Aktivität oder die Funktion wieder her.

Die F508del-Mutation kommt bei 85 % der Patienten mindestens einmal vor, ist also ein sehr gutes Target, wenn man vielen Menschen helfen möchte; denn nur ein einziges F508del-Allel reicht aus, um die volle klinische Wirksamkeit zu erreichen. Das sehen wir an den deutlichen klinischen Verbesserungen in allen randomisierten kontrollierten Studien bei den Patienten, die nur eine solche Mutation haben und auf dem anderen Allel eine sogenannte Minimalfunktionsmutation; denn dort kann die Therapie nur über das F508del-Proteinprodukt wirken. Die andere Mutation macht nichts, was als Target fungieren kann.

Die klinischen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie bei den 6 bis 11-Jährigen haben einen mindestens beträchtlichen, wenn nicht gar erheblichen Zusatznutzen bei den Patienten mit nur einer F508del-Mutation gezeigt. Bei den Patienten mit zwei F508del-Mutationen sehen wir in allen klinischen Studien sogar noch stärkere Effekte der Dreifachtherapie. Das ist logisch, und das liegt daran, dass mehr Target vorliegt, wenn man zwei Allele hat, die dieses bilden können. Das heißt mehr Target für die Therapie. Ein einziges F508del reicht aus, zwei sind besser, was die Wirksamkeit der Dreifachtherapie angeht.

Daher ist auch die Übertragbarkeit des Zusatznutzens mittels des adjustierten Vergleichs zwischen den Patientenpopulationen gegeben. Wir sind sogar konservativ, wenn wir sagen, die Wirksamkeit ist bei den Homozygoten mindestens genauso gut wie bei den Patienten mit einer F508del- und einer Minimalfunktionsmutation.

Das bringt uns zum zweiten Prinzip. Mehr CFTR-Aktivität ist besser; denn fehlende CFTR-Aktivität ist das, was die Krankheit verursacht. Je mehr ich diese Aktivität also wieder anheben kann, desto besser ist zwangsläufig das klinische Ergebnis. Im Gesunden haben wir 100 % CFTR-Aktivität. Bei den meisten Patienten, über die wir heute sprechen, haben wir kaum messbare CFTR-Aktivität. Die F508del-Mutation, die Minimalfunktionsmutationen und die Gatingmutation sorgen allesamt für solche drastischen Funktionsverluste. Die bisherigen CFTR-Modulatoren Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor heben die CFTR-Aktivität bei der größten Patientenpopulation, den F508del-Homozygoten, auf circa 10 bis 20 % wieder an und sind daher die zVT.

Aber die Dreifachtherapie hebt die CFTR-Aktivität auf das Doppelte, also 40 bis 50 % von dem an, was wir beim Gesunden erleben. Dass mehr besser ist, sehen wir anhand des Schweißchlorids, anhand von Lungenfunktionsparametern, anhand dessen, dass die Patienten besser gedeihen, aber auch daran, dass es kaum Patienten gibt, die unter der Dreifachtherapie Exazerbationen entwickeln. Mehr ist also besser, und früh mehr ist sogar noch besser; denn: Was man hat, das hat man, aber was weg ist, ist weg.

Diese Erkrankung beginnt bereits im Mutterleib und schreitet aggressiv in allen Organen voran, wo CFTR-Aktivität vorhanden sein sollte, aber aufgrund der Mutation eben nicht da ist. Manche Organe wie die Bauchspeicheldrüse sind im Schulalter, über das wir heute sprechen, unumkehrbar zerstört. Was weg ist, ist weg. Lassen Sie uns daher auf das Organ fokussieren, für das es im Schulkindalter noch nicht zu spät ist; denn auch in der Lunge beginnt bereits mit dem ersten Atemzug ein Schaden zu kumulieren. Die Kinder haben im Vergleich zu Gleichaltrigen Lungenfunktionseinbußen. Viele haben mit zunehmender Regelmäßigkeit Exazerbationen und müssen dafür lange ins Krankenhaus. Sie haben es gehört: Die Lungenschäden sind letztendlich die Todesursache Nummer eins bei den Patienten. Aber all das wird unter der Dreifachtherapie deutlich verbessert bzw. sogar verhindert. Für die Lunge ist es im Schulkindalter noch nicht zu spät, die Substanz zu erhalten. Was man hat, hat man.

Es ist daher wichtig, durch die bestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität die Progression der Erkrankung zu bremsen. Ohne CFTR-Modulation würde im weiteren Verlauf der Erkrankung die Lungenfunktion dramatisch, teilweise um mehrere Prozentpunkte pro Jahr abfallen. Durch die bestmögliche und frühestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität schaffen wir mindestens eine Reserve, die letztendlich das Überleben verlängert. Neueste Registerdaten zeigen, dass bei Patienten ab 12 Jahren unter der Dreifachtherapie dieser progressionsbedingte Abfall der Lungenfunktion gar ausbleibt. Folglich: Wenn wir noch früher mit der bestmöglichen CFTR-Modulation beginnen, können wir noch mehr Schaden von den Patienten abwenden und ein längeres und gesünderes Leben ermöglichen. Es besteht hier sogar die Chance auf eine weitgehend normale Kindheit und Schulzeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich höre nichts mehr, sehe auch Herrn Patchev nicht mehr. War Herr Patchev fertig?

**Herr Petry (Vertex):** Herr Professor Hecken, noch nicht. Wir haben gerade technische Probleme. Er sollte gleich wieder da sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe gesehen, Frau Brinkmann ist mittlerweile auch zu uns gestoßen. Frau Brinkmann, hören Sie uns?

**Frau Dr. Brinkmann (AGAM, FGM, GPP):** Auf jeden Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar. – Herr Patchev ist noch nicht da. Dann müssten Sie es zu Ende führen, Herr Petry, oder wir machen es später.

**Herr Petry (Vertex):** Wir sind zusammen im Büro und würden kurz tauschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte. Wir müssen nämlich zu den Fragen kommen.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Entschuldigung, ich weiß nicht, was passiert ist. – Was ich zum Schluss sagen wollte, ist noch: Wenn wir wollen, dass die Kindheit möglichst exazerbationsfrei oder -arm ist, wenn wir die Progression der Erkrankung bremsen wollen, müssen wir so früh wie möglich mit der bestmöglichen CFTR-Modulation beginnen. Das ist für die Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation die Triple-Therapie. – Damit komme ich zum Ende, gebe wieder zurück und schaue, dass die technischen Probleme gelöst werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Petry, haben Sie noch etwas hinzuzufügen?

**Herr Petry (Vertex):** Wir haben gerade gewechselt, Herr Professor Hecken, deshalb habe ich Sie nicht gehört.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Haben Sie noch etwas hinzuzufügen?

**Herr Petry (Vertex):** Nein, das wäre es von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bedanke ich mich. – Zur ersten Frage: Wir haben das in der Vergangenheit schon einmal entschieden. Vor diesem Hintergrund sollte man es trotzdem noch einmal kurz ansprechen. Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie die Übertragbarkeit von Ergebnissen klinischer Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet – wir haben es hier mit einem neuen Anwendungsgebiet zu tun – für Patientinnen und Patienten mit der gleichen Mutation auf jüngere Patientengruppen? Das betrifft hier insbesondere die Patientengruppe B, das ist klar. Dazu hatten wir in der Vergangenheit schon eine entsprechende Nutzenbewertung vorgenommen. Vor diesem Hintergrund wäre es wichtig, vielleicht auch etwas abgeschichtet zwischen den unterschiedlichen Mutationen, von Ihnen zu erfahren, wie sich die Ausprägung der Symptomatik bei der zystischen Fibrose mit einer bestimmten Mutation zwischen Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen darstellt. Das ist eher und primär für die Patientengruppe B relevant, aber wir müssen uns auch mit den nachfolgenden Patientengruppen beschäftigen. Wir haben bei der Patientengruppe A eine doch relativ belastbare Evidenz, bei B stellt sich die Frage Evidenztransfer yes or no, und bei den anderen Patientengruppen müssen wir noch diskutieren. Wer könnte uns von den Klinikern dazu etwas sagen? – Keiner? – Doch. Frau Stahl.

**Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP):** Ich glaube, dazu können wir alle etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann müssten Sie sich nur melden.

**Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP):** Frau Dittrich hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Stahl hat sich gemeldet. Ich kann nicht erahnen, wer sich meldet. Deshalb bitte die Hand heben oder im Chat eine Wortmeldung abgeben. – Bitte schön, Frau Stahl, und als Nächstes Frau Professor Dittrich.

**Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP):** Ich bin zudem die Leiterin der Sektion für Mukoviszidose an der Charité. Wir betreuen Kinder und Erwachsene mit Mukoviszidose, sodass ich, glaube ich, aus dem Erfahrungsschatz der Betreuung sowohl von über 12-Jahren als auch unter 12-Jährigen mit Kaftrio berichten kann, und das ist insofern unabhängig vom Genstatus, als dass sie mindestens ein F508del-Allel haben müssen, sodass wir bei allen Patienten eine Verbesserung sehen. Bei allen Patienten kommt es durch die Dreifachtherapie zu einer Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion, die wir messen können und die im jugendlichen oder jüngeren Kindesalter mit klinischen Verbesserungen, in der Regel mit einer Stabilisierung einhergeht, wenn wir mit einem guten Gesundheitszustand starten.

Bei Kindern im Schulalter mit fortgeschrittenen Veränderungen zum Zeitpunkt des Therapiestarts sehen wir die bei älteren Patienten beschriebenen Reduktionen in der Exazerbationsrate und die Verbesserung in der Lungenfunktion. Aber aus meiner Sicht sind die Ergebnisse aus dem höheren Patientenalter gut auf die Schulkinder übertragbar.

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

**Frau Prof. Dr. Dittrich (AGAM, FGM, GPP):** Aus meiner Sicht sind diese Ergebnisse auch übertragbar, weil es biologisch eine gemeinsame Grundlage gibt. Der zusätzliche Nutzen von 10 bis 20 % CFTR-Funktionszunahmen auf 40 bis 50 %, den Herr Patchev ansprach, das sind Daten, die wir mit Kollegen aus Deutschland erhoben haben, wo wir die CFTR-Funktion in einer Studie sehr umfangreich untersucht haben, noch einmal sehr viel genauer, als Sie es mit dem Schweißtest können. Das ist bei einem sechsjährigen Kind nicht anders als bei einem 40-jährigen Erwachsenen. Das können wir inzwischen auch zeigen, und das haben wir in einer Kohorte von über 80 Patienten gezeigt.

Klinisch betreuen wir etwa 200 Kinder. Wir haben entsprechend der Zulassung seit Januar 2022 überschlagen etwa 40 Kinder entweder von Tezacaftor/Ivacaftor oder Lumacaftor/Ivacaftor auf die Triple-Kombination umgestellt oder neu begonnen, und wir sehen bei all diesen Patienten, wie wir das auch aus den Studien kennen, einen deutlichen Zusatznutzen im Sinne einer zusätzlichen Verbesserung im Vergleich zu den dualen Kombinationstherapien oder aber eine deutliche Verbesserung, wenn vorher noch kein

Modulator gegeben wurde. Wir haben uns in diesen Studien auch nie fragen müssen, welcher Patient Placebo hatte und welcher Verum. Das ist sehr selten, wenn man schon viele klinische Studien durchgeführt hat. Ich denke aber, dass das ein sehr großes Argument dafür ist, dass tatsächlich ein Zusatznutzen besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dittrich. – Gibt es Ergänzungen von den anderen Klinikern? – Ich sehe nur zustimmendes Nicken. – Ich sehe Frau Hammermann, und dann vielleicht noch Herr Stehling.

**Frau Dr. Hammermann (AGAM, FGM, GPP):** Auch aus der Klinik heraus als Leiterin des Pädiatrisch-Internistischen CF-Zentrums in Dresden mit etwa 100 Kindern, von denen viele mit Therapieumstellung oder neu begonnen haben: Man kann all das bestätigen, was bereits gesagt wurde. Man kann aber noch hinzufügen, es gibt viele weiche Parameter, die man in den Studien nicht so messen konnte, wo man aber sieht, die Kinder sind fitter, sie nehmen wieder am Sportunterricht teil, sie gehen wieder in den Sportverein. Auch schon untersucht, aber ganz dramatisch zu sehen sind die oberen Atemwege, wo manche Kinder schon mehrfach wegen Nasenpolypen operiert wurden. Auch diese Situation wird besser. Die Kinder gedeihen besser, nehmen an Gewicht zu, wachsen gerade in der Zeit vor der und um die Pubertät herum. Das ist eine sehr wichtige zusätzliche Sache, sodass man sagen muss, diese Gruppe profitiert enorm, und wir sehen, dass hier wirklich fast eine Normalität eintreten kann, wie wir sie so mit unseren symptomatischen Therapien nicht erreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hammermann. – Herr Stehling ergänzend, dann Frau Afraz von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön, Herr Stehling.

**Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP):** Vielen Dank. – Ich habe nur eine Ergänzung zu machen: Der Mukoviszidosearzt an sich ist jemand, der eigentlich schon immer präventiv gearbeitet hat, also versucht hat, Progress, insbesondere der Lungenerkrankung, zu verhindern. Wahrscheinlich geht das am besten, wenn man die Funktion des Basisdefektes, also des Chloridkanals, verbessert und damit Funktionen, auch die Lungenfunktion erhalten kann. Das ist mir als pathophysiologischer Hintergrund sehr wichtig, auch für die kleinen Kinder. Das spricht ganz klar dafür, dass man Kinder möglichst früh behandeln sollte. Wir hoffen, sogar noch viel früher als über die Zulassungserweiterung, über die wir gerade sprechen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Stehling. – Frau Afraz, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Afraz:** Danke, Herr Stehling, genau dahin wäre meine Frage gegangen. Vielleicht noch eine Rückfrage: Sie Sie das auch insbesondere bei dem Anwendungsgebiet B so, dass man möglichst früh mit der Therapie anfangen sollte? Ich habe verstanden, dass Sie das allumfassend für jede Mutation so sehen, aber gerade bei den Homozygoten sind Sie auch der festen Auffassung, dass man so früh wie möglich, am liebsten noch früher mit der Therapie anfangen sollte. Ich sehe Sie schon nicken.

**Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP):** Ja, natürlich.

**Frau Afraz:** Okay, danke schön. – Eine zweite Frage habe ich noch. Sie richtet sich an den pU zum Anwendungsgebiet A mit der Minimalfunktion. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung angemerkt, dass bei der BSC-Therapie nicht hinreichend dargelegt wurde, dass die tatsächlich adäquat in den Armen umgesetzt wurde. Können Sie uns sagen, warum Sie als pU der Auffassung sind, dass BSC hinreichend in dieser doch recht neuen Studie 2020/2021 in den Studienzentren umgesetzt wurde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Afraz. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Patchev.



**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Diese Diskussion hatten wir auch schon bei den letzten Verfahren hier. Die BSC, die Best supportive care, bei diesen Patienten, für die es bisher keinen Modulator gab, ist über eine ganze Aufzählung von Therapien definiert, die individuell vom Mukoviszidosearzt verordnet werden. Das sind Therapien wie Physiotherapie, aber auch die inhalative Therapie, Antibiotika, wenn nötig oder wenn etwas zu reduzieren ist, Ernährungstherapeutika, Enzyme usw. Diese Therapien sind allesamt gegeben worden. Das stellen wir dar, und wir zeigen auch, wie sich die Dynamik im Rahmen der Studie bewegt, dass individualisierte Anpassungen möglich waren.

Was hier bemängelt wird, ist immer die Dosierung, dass wir die Dosierung nicht untersuchen. Bei manchen Sachen macht es keinen Sinn, die Dosierung anzuschauen, bei anderen macht es schon Sinn. Aber das ist so individuell, dass sich hier die Frage stellt: Was würden Sie als Mehrwert daraus ziehen? Da sehen wir, ehrlich gesagt, keinen. Vor allem bei dieser Studie ist es besonders wichtig, zu betonen, dass diese Studie hauptsächlich in Europa durchgeführt wurde, in sehr vielen Zentren in Deutschland. Die meisten Patienten wurden in Deutschland rekrutiert. Das heißt, hier ist eine sehr deutliche Übertragbarkeit gegeben. Auch dass die Patienten im Placeboarm nach bestem Wissen mit der besten supportiven Therapie behandelt wurden, kann nicht in Frage gestellt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Frau Afraz, ist Ihre Frage damit beantwortet.

**Frau Afraz:** Ja, vielen Dank. Ich verstehe daraus, wenn auch viele deutsche Patienten dabei sind, gerade wenn es keine aktive zVT, im anderen Vergleichsarm keine aktive Therapie gibt, gehen wir schon davon aus. So verstehe ich das, dass die Kinder hinreichend behandelt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink wird das jetzt noch einmal hinterfragen. Bitte schön, Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Nink:** Nur eine kurze Anmerkung dazu: Das eine betrifft die Aussage dazu, dass das überwiegend deutsche Patienten waren. Ganz konkret in Modul 4 ist ausgewiesen, dass ungefähr 25 % der Patientinnen und Patienten aus Deutschland stammen. Da würde nicht sagen, dass das überwiegend Patientinnen und Patienten aus Deutschland waren.

Der andere Punkt ist, dass es darum geht, ob im Rahmen der Studie entsprechende Anpassungen in der Begleitbehandlung vorgenommen werden konnten. Wir sehen, dass Antibiotikagaben möglich waren, aber dass die anderen Therapien – so haben Sie das als pU meiner Meinung nach beschrieben – möglichst stabil bleiben und dass da keine Anpassungen vorgenommen werden sollten und in der Studie, soweit wir das sehen konnten, nicht stattgefunden haben. Das ist der Kritikpunkt an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass da wenige Anpassungen möglich waren bzw. stattgefunden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink, für diese Anmerkungen. – Möchte darauf jemand vom pharmazeutischen Unternehmer replizieren? – Herr Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Zu der ersten Anmerkung: 25 % der Patienten sind aus Deutschland. Das ist die größte Gruppe im Vergleich zu allen anderen Ländern. Das meinte ich mit „überwiegend“, und wie ich schon sagte, es sind alle Länder mit einem sehr ähnlichen Versorgungsstandard.

Zu Ihrer zweiten Frage: Die Anmerkung in den Einschlusskriterien, die Therapie sollte möglichst stabil gehalten werden, richtet sich eher darauf, dass Patienten aufgeklärt werden sollten, dass sie in der Zeit nicht mit etwas Neuem over the counter beginnen sollten, was eventuell Auswirkungen hätte haben können. Das sind lebensnotwendige Therapien, nicht nur die Antibiotika, sondern auch die Enzyme, die Bronchodilatoren. Im Protokoll war dem Arzt zu keinem Zeitpunkt verboten, irgendetwas an dieser lebensnotwendigen Therapie zu ändern, sollte es notwendig sein, vor allem im Placeboarm. Ich kann mir nicht vorstellen,

dass hier in irgendeiner Art und Weise der Verdacht bestehen kann, dass die Placebogruppe irgendwie schlechter behandelt wurde. Von daher sehen wir diesen Kritikpunkt nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dann Herrn Marx vom GKV-SV. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Vielleicht könnten Sie mir noch einmal erklären, wie unterschiedlich die Patientinnen und Patienten betroffen sind, je nachdem, welche Mutation sie auf dem zweiten Allel tragen. Ich spreche jetzt von den Gatingmutationen, von den RF-Mutationen und von den unbekanntem Mutationen. Das ist die Frage an die Kliniker.

Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für das Anwendungsgebiet A, nämlich die mit MF-Mutation auf dem zweiten Allel, eine RCT gemacht. Warum haben Sie die nicht für die anderen mit zweitem Allel betroffenen Mutationen gemacht? Vielleicht könnten Sie mir das auch noch beantworten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Ich habe zur ersten Frage sofort die Hand von Frau Stahl gesehen. Dann schauen wir, ob die anderen noch etwas zu ergänzen haben. Danach wäre der pU an der Reihe. Bitte schön, Frau Stahl.

**Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP):** Es ist nicht so, dass es eine eindeutige Korrelation zwischen dem Genotyp und dem klinischen Phänotyp gibt. Das heißt, man kann nicht sagen, der Patient hat die Mutation, und der wird mit 40 Jahren so und so eine Lungenfunktion zum Beispiel haben. Das funktioniert leider nicht, sondern es kommt mehr darauf an, wie viel funktionierendes CFTR-Protein er hat. Deshalb unterscheiden wir eher Patienten klinisch in die, die eine CFTR-Restfunktion haben, die oft noch eine Pankreasinsuffizienz aufweisen, die etwas milder betroffen sind, etwas älter – sage ich jetzt einmal – nur symptomatisch therapiert werden im Vergleich zu Patienten, die entweder F508del-homozygot sind oder eine zweite schwere Mutation neben F508del auf dem anderen Allel haben. Aber auch die entwickeln ausgeprägte Veränderungen, und auch die haben eine relevante Klinik. Man kann nicht sagen, die anderen Patienten sind nicht krank.

Bei den Patienten, bei denen die zweite Mutation nicht gefunden werden konnte, man aber über andere Methoden die CF sichern konnte, wie beim pathologischen Schweißtest oder eine pathologische CFTR-Funktion in Rektumschleimhautbiopsien oder in nasalen Potenzialdifferenzmessungen. Die haben auch einen typischen klinischen Phänotyp für die Mukoviszidose. Da macht aus Klinikersicht die Unterscheidung in irgendwelche Genotypen nicht sehr viel Sinn, sondern wir schauen, wie ausgeprägt diese Patienten betroffen sind. Von dem Ausmaß, zum Beispiel wie sie husten oder wie man die Lungenfunktion hat, kann man nicht auf die Genetik schließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Stahl. Das ist spannend. Wer möchte dazu ergänzen, oder ist das abschließend? – Ich sehe Frau Dittrich.

**Frau Prof. Dr. Dittrich (AGAM, FGM, GPP):** Genau. Ich wollte dazu ergänzen: Wenn wir eine Indikation für diese Therapie stellen, ist das genau das, was wir uns anschauen. Wir haben durchaus Patienten, aber unabhängig von der Mutation, mit einer überdurchschnittlichen Lungenfunktion, die wir nicht auf diese Therapie setzen. Aber das ist eine klinische Entscheidung aufgrund des klinischen Verlaufs, und eine Störung der CFTR-Funktion haben diese Patienten alle. Das können Sie aber nicht an der Mutation festmachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Dittrich. – Ich habe gesehen, Frau Hammermann und Herr Stehling, Sie haben gerade bei dem, was hier vorgetragen wurde, genickt. Dann war das Teil 1 der Frage. Frau Bickel, war der zufriedenstellend beantwortet, oder haben Sie dazu eine Nachfrage?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann der pharmazeutische Unternehmer zu Frage 2 von Frau Bickel. Wer macht das? – Herr Patchev, sind Sie wieder dran? – Ja, bitte.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank. – Frau Bickel, war Ihre Frage, warum es keine RCT für die Patienten im Anwendungsgebiet E gibt?

**Frau Bickel:** Mir ging es eigentlich von C bis E, also C, D und E.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Okay. Wir sehen hier zwei Aspekte. Ein Aspekt ist: Für C bis E – nein, bei E nicht, weil die F508del mit einer anderen Mutation so selten und so schwierig zu finden sind. Da kann man keine Studien machen. Das läuft in der post-authorisation nach Beobachtung. Für die anderen Anwendungsgebiete, wo wir eine zVT haben, haben wir für die Patienten ab 12 Jahren eindrucksvoll den Zusatznutzen mit RCTs gezeigt. Hier ist der Gedanke, dass die Extrapolation gestützt durch die Daten, die wir bei der größten und am schwersten betroffenen Patientenpopulation mit F508del und einer Minimalfunktionsmutation, dass das hinreichend den Zusatznutzen und die Übertragbarkeit zeigt und zusätzlich die Notwendigkeit der Pharmakogenetik der Sicherheitsaspekte bei den Kindern, sodass sich hier aufwendige, sehr große, sehr schwer zu rekrutierende Studien einfach nicht geboten haben, wenn man hört, wir wollen diese Therapie so früh wie möglich an die Kinder bringen, um die Progression noch besser zu bremsen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu sofort eine Nachfrage von Frau Bickel, dann Herr Marx vom GKV-SV. Bitte.

**Frau Bickel:** Darf ich noch einmal nachfragen? – Sie sagen, die am schwersten Betroffenen sind die mit der F508del-Mutation und einer MF-Mutation, und das übertragen Sie dann auf die Anwendungsgebiete C bis E. In den Anwendungsgebieten C und D hatten wir RCTs für die Größeren, aber die waren mit acht Wochen zu kurz. Da konnten wir keinen Zusatznutzen ableiten. Können Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Gern. Die Übertragung sehen wir primär von den älteren Patienten auf die jüngeren. Aus unserer Sicht ist das, was wir in den Daten bei den Patienten ab 12 Jahren zeigen, auch für die Patienten mit Gatingmutation und Restfunktionsmutation, wo wir innerhalb dieser acht Wochen sehr deutliche Veränderungen gegenüber einer aktiven Vergleichstherapie mit einem anderen CFTR-Modulator zeigen, sind für uns durchaus geeignet, schon bei den Erwachsenen den Zusatznutzen zu zeigen und das auch bei den Kindern zu rechtfertigen. Das sieht auch die europäische Zulassungsbehörde so.

Das, was ich mit dem Anwendungsgebiet A, mit den Patienten mit der Minimalfunktionsmutation meinte, ist die Tatsache, dass hier der medical need am größten war und sich diese Population besonders für eine RCT eignet, die nicht überdimensional groß sein muss, um den Zusatznutzen zu zeigen, was sie auch tut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Petry ergänzend.

**Herr Petry (Vertex):** Ich würde gern zu den Ausführungen ergänzen, dass die Studie 104 – das war die Studie mit Patienten ab 12 Jahren für die F508del- mit Gating- und F508del- mit RF-Patienten – dazu geführt hat, dass seitens der Zulassungsbehörde die Zulassung für die Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation haben, anerkannt und ausgeweitet wurde. Auf dieser Basis sehen wir das ausschlaggebende Kriterium für die Wirksamkeit der Triple-Kombination, und das gilt auch für die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, weshalb wir auch hier von der Übertragbarkeit der Wirksamkeit ausgehen. – Das nur als kleine Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Petry. – Die themenbezogene Patientenvertreterin, Frau Bend, dazu, nehme ich an.

**Frau Bend:** Nein, nicht dazu, sondern das wäre eine andere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann würde ich Herrn Marx vornehmen, wenn Sie einverstanden sind. – Frau Bickel, waren Sie fertig?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, dann Herr Marx und anschließend Frau Bend.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe auch eine Frage an den pU. Sie haben dargelegt, dass die durchgeführte Studie sehr neu war. Meine Frage ist: Die Kritik an der Dokumentation der Umsetzung von BSC ist nicht gerade neu, sondern sie wurde in vielen verschiedenen Verfahren bereits geäußert. Warum sind Sie nicht darauf eingegangen und haben das in das Design der Studie einfließen lassen, dass wir jetzt eine umfassende Dokumentation des BSC zur Verfügung haben und das besser einschätzen können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Patchev.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Wie schon gesagt, die Dokumentation einer hochindividualisierten Therapie, das heißt die Enzymdosis richtet sich nach der Mahlzeit, nach dem Gewicht und nach anderen Faktoren, welche Inhalation gegeben wird, wie oft inhaliert wird. Das ist sehr individuell. Selbst wenn man das analysieren würde, würde das sehr schwer zu interpretieren sein, das heißt auf der Populationsebene, außer man schaut sich wirklich Individualverläufe an. Da würde man auf einer Populationsebene wirklich nichts erkennen können. Wie schon gesagt, zur Individualisierung der best supportiv care haben wir hier schon sehr oft gesprochen, auch über die verschiedenen Modalitäten dieser Therapie. Deshalb sehen wir keine Notwendigkeit, das als Beleg für die korrekte Umsetzung der zVT zu nehmen, in der übrigens nicht von der Dosierung als Vorgabe gesprochen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Stehling, Sie haben gerade die Hand gehoben. War das eine Wortmeldung oder nur so eine Bewegung?

**Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP):** Nein, ich würde gern einen Kommentar abgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP):** Wir wissen, dass wir auch in den Bereichen C bis E einen deutlichen Effekt der Therapie in der Gruppe über 12 Jahre haben, für die wir schon eine Zulassung haben. Wir wissen auch, dass wir die Funktion des Chloridkanals verbessern können, weil wir im klinischen Alltag Schweißteste messen. Bei den Kinderpneumologen an sich ist es so, dass es bei allem Hintergrund, der zur Diskussion steht und den ich verstehe, schwer nachvollziehbar ist, dass wir kleineren Kindern diese Therapie vorenthalten sollten, sondern wir wollen, wie eben gesagt, alle Kinder möglichst früh und möglichst effektiv behandeln können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Stehling. – Herr Marx, ist die Frage beantwortet? Eher nicht.

**Herr Dr. Marx:** Nein. Ich sage erst einmal an Herrn Stehling gerichtet: Es geht in keinsten Weise darum, irgendjemandem in irgendeiner Form eine Therapie vorzuenthalten. Das steht überhaupt nicht zur Debatte.

An Herrn Patchev gerichtet: Ich kann ein wenig nachvollziehen, was Sie hier darlegen, aber Sie betonen, dass Sie alle Daten beibringen, um den Zusatznutzen zu belegen und dass Sie den Aufwand betreiben, aber dass Sie eine vollumfängliche Dokumentation der PSC-Maßnahmen in den Studien vornehmen, das ist nicht der Fall. Ich konnte in Ihren Argumenten nicht nachvollziehen, warum das nicht der Fall ist. Daher finde ich das noch etwas fraglich, warum Sie nicht dementsprechend vorgehen. Aber okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Bend, themenbezogene Patientenvertreterin. Bitte schön, Frau Bend.

**Frau Bend:** Danke schön. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich habe Sie eben so verstanden, dass die Dreifachkombination Ihrer klinischen Erfahrung nach unabhängig von der zweiten Mutation wirkt, also bei den Patienten, die F508del auf dem einen Allel haben. Habe ich das richtig verstanden? Könnten Sie das vielleicht noch etwas näher erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bend. So habe ich es auch verstanden. Wer von den Klinikern möchte etwas dazu sagen? – Frau Stahl, bitte schön.

**Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP):** Die Aussage von mir war, dass wir das bei allen Patienten, die mindestens ein F508del-Allel haben, einsetzen würden, weil es bei all diesen Patienten wirkt. Die Wirkung ist davon abhängig, ob ich ein oder zwei F508del-Allele habe. Die Patienten, die zwei F508del-Allele haben, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass in den verschiedenen Genen mehr Zellen vorhanden sind, wo dieses Medikament angreifen kann. Das heißt, der zu erwartende Effekt ist etwas größer als bei denen, die nur ein F508del-Allel haben. Der Wirkmechanismus ist aber bei allen immer auf das F508del-Allel bzw. auf das daraus produzierte Eiweiß gleich.

Bei der Gruppe der Patienten, die eine Gatingmutation haben, wo Ivacaftor als Monotherapie wirken kann – neben dem F508del-Allel –, kann man einen Zusatzeffekt auf diese Gatingmutation erwarten. Aber am Ende ändert es nichts daran, dass die Hauptwirkung über das F508del-Allel zustande kommt, und da gibt es Abstufungen, wie viel Funktionsverbesserung man erwarten kann, wenn eine zweite Mutation vorliegt, die auch anspricht. Aber das sind am Ende nicht die großen Sprünge, die wir sehen, sondern den großen Sprung sehen wir, wenn man es schafft, dieses F508del-Allel zu korrigieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hammermann und dann Frau Dittrich.

**Frau Dr. Hammermann (AGAM, FGM, GPP):** Ergänzend vielleicht: Man kann sich das nicht so vorstellen, dass alle Patienten, die homozygot F508del haben, denselben Verlauf haben und alle Patienten, die F508del und eine minimal function, residual function Mutation als Zweitmutation haben, genau denselben klinischen Verlauf haben. Das ist bei derselben Mutationslage sehr unterschiedlich, weil noch viele andere Faktoren mit hineinspielen. Das heißt, wir haben diesen Effekt, und wir müssen den klinisch beurteilen und messen. Wir können die Wirkung sehen, sowohl bei den Homozygoten als auch bei denen mit einer Zweitmutation, und der ist unterschiedlich stark auch davon abhängig, wie krank unsere Patienten vorher waren.

Was ich noch ergänzen wollte: Ich hatte vorher schon das Kreuz zur Dokumentation der Basistherapie gesetzt. Wir Pädiater neigen dazu, nicht sofort, wenn wir ein Medikament haben, das eine Verbesserung bringt, alles andere abzusetzen und zu sagen, super, das reicht jetzt aus, und jetzt müssen wir nichts anderes mehr machen. Insofern ist das, glaube ich, ein schlecht zu bewertendes Tool, weil wir immer erst einmal schauen, ob es eine Wirkung gibt und wie lange sie anhält. Wir diskutieren unter Kollegen stark, was wir wie weit reduzieren können und wann man damit anfängt. Insofern ist meines Erachtens in dieser Studiensituation die Basistherapie nicht so aussagekräftig, wenn es um Inhalation, Basisinhalation geht. Die Enzymsubstitution muss sowieso bestehen bleiben, weil die Pankreasfunktion nicht wieder zurückkehrt. Was man sehen kann – und das ist dargestellt worden –, ist Antibiotika und Hospitalisierungsrate. Das sind diese Zusatztherapien, die darunter weniger werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hammermann. Damit ist das Kreuz von eben auch erledigt. Danke. – Frau Dittrich, bitte.

**Frau Prof. Dr. Dittrich (AGAM, FGM, GPP):** Ich habe dem nichts mehr hinzuzufügen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Stehling, auch okay? – Alles okay. Frau Bend, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Bend:** Ja, prima. Ganz herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann schaue ich einmal. Weitere Fragen bitte. – Ich sehe keine mehr. Doch, Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Ich habe eine Frage konkret zu dieser Evidenztransfersituation, die wir in dem Anwendungsgebiet B haben, glaube ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** B war es in der Vergangenheit.

**Frau Nink:** Genau, wo wir die homozygote Situation haben. Da hätten wir – das haben wir in der Dossierbewertung geschrieben – durchaus eine Ausgangslage gehabt, wo man sich das vorstellen kann. Wir haben im Anwendungsgebiet jeweils einarmige Studien bei den Kindern in der richtigen Altersgruppe mit der entsprechenden Mutation, und wir haben eine RCT, wo ältere Kinder drin sind, die wir aus einer vorangegangenen Bewertung kennen, die die gleiche Mutation haben. Was uns aber in dem Dossier völlig oder überwiegend fehlt, ist eine entsprechende Aufbereitung der Daten. Zum Beispiel allein für diese RCT der älteren Patientinnen und Patienten gibt es keine Aufarbeitung der Studieninterventions- und Patientencharakteristika.

Wir haben thematisiert, dass es sinnvoll wäre, sich das Altersstratum der Patientinnen und Patienten anzuschauen, die altersmäßig möglichst nahe dran sind, also der 12- bis 18-Jährigen. Wir haben keine Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt bekommen, und das ist durch den pU auch in der Stellungnahme in keiner Weise adressiert worden. Da wäre die Frage an den pU, warum er diese Daten nicht aufbereitet hat.

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

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich probiere es. – Erstes Argument, warum wir die Evidenzlage bei den älteren Patienten für den direkten Vergleich nicht aus einer Subgruppe ziehen: Als die Patienten ab 12 Jahren angeschaut wurden, haben wir Subgruppenanalysen mit unter 18-Jährigen und über 18-Jährigen vorgelegt, die keine nennenswerten Interaktionen hinsichtlich dessen hatten, dass die Effekte gegenläufig sind. Das heißt, das, was wir bei der Gesamtpopulation sehen, sehen wir auch bei den Patienten, die unter 18 Jahren sind. Dass die Aktivität der CFTR-Funktion verbessert wird, haben wir heute ausreichend gehört. Dass das eine progressive Erkrankung ist, und dass es den Patienten, je älter sie werden, ohne CFTR-Modulation immer schlechter geht, wissen wir auch.

Den Übertrag sehen wir darin, dass wir Studien, indirekte Vergleiche und Daten vorlegen, die zeigen, dass wir gleichgerichtete Effekte haben, dass wir eine altersgerechte Dosierung haben und keinerlei neue sicherheitsrelevante Signale sehen, sodass hier für uns die wesentlichen Elemente für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens gegeben sind. Durch eine solche artifizielle Weiteraufteilung der Evidenz bei den älteren Patienten würden wir nichts erreichen, weil es in die gleiche Richtung geht: Schweißchlorid wird gleichermaßen deutlich gesenkt. Die Lungenfunktion wird altersgerecht verbessert. Natürlich ist uns bewusst, dass die Baseline bei den älteren Patienten schlechter ist als bei den jüngeren. Es liegt in der Natur der Sache, dass die Lunge Substanz abbaut. Aber nichtsdestotrotz ist diese Größenordnung, die wir in den Daten zeigen, die wir in dem adjustierten indirekten Vergleich darlegen, viel größer als alles, was wir bislang in dieser Population machen konnten. Von daher sehen wir auch hier die Übertragbarkeit dieses Zusatznutzens als deutlich gegeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Patchev, Sie haben versucht, es zu erklären. Ich würde sagen, Sie haben gesehen, wir haben bei den älteren Kindern einen erheblichen Zusatznutzen, und wir vertrauen in gewissem Maße darauf, dass es hier einen Evidenztransfer gibt, und da haben wir gesagt, okay, dann machen wir es nicht mehr. Aber das wäre eine Sichtweise, die nicht unparteiisch und nicht wertend wäre. Deshalb habe ich jetzt nur einmal philosophiert. Wir schauen, was wir damit machen. Frau Nink, wir nehmen

das einfach zur Kenntnis. Es war der Versuch einer Erklärung. – Danke schön. Es gibt keine weiteren Fragen. Wer fasst zusammen? Herr Petry oder Herr Patchev?

**Herr Petry (Vertex):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Petry, Sie haben das Wort.

**Herr Petry (Vertex):** Danke schön, Herr Vorsitzender. Allgemein, meine Damen und Herren, erst einmal vielen Dank für die heutige Diskussion. Ich fasse noch einmal kurz zusammen: Wir haben gehört, die zystische Fibrose ist eine seltene lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Die häufigste Todesursache resultiert aus der Zerstörung des Lungengewebes. Acht von zehn der Betroffenen sterben hieran. Das mediane Sterbealter – auch das haben wir gehört – liegt in Deutschland bei 34 Jahren und somit viel zu früh.

Der Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren ermöglicht es, die Krankheitsursache zu adressieren und die Krankheitsprogression zu bremsen. Die Triple-Kombination baut auf dem bestehenden Wirkprinzip und den bestehenden Wirkstoffkombinationen auf und ist die effektivste und am breitesten einsetzbare Therapie bei der Behandlung der CF. Durch die Erweiterung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren können nun auch jüngere Patienten profitieren und das nicht nur zum Zeitpunkt der Einnahme selbst, sondern durch das Bremsen der Krankheitsprogression über ihr ganzes Leben; denn was man hat, hat man, aber was weg ist, ist weg.

Wie bereits dargelegt und was wir ausführlich diskutiert haben, ist als ausschlaggebendes Kriterium für die Wirksamkeit der Triple-Kombination das Vorliegen einer F508del-Mutation. Somit ergibt sich der bereits attestierte positive Behandlungseffekt auch in den heute diskutierten Patientenpopulationen, für die keine 24-wöchige RCT vorliegt. Das wurde von klinischer Seite generell über alle Populationen, aber insbesondere für die homozygoten Patienten bestätigt. Die Lungenfunktion der Patienten wird deutlich erhöht und die Lebensqualität gesteigert.

Bei Patienten mit einer Minimalfunktionsmutation oder einer anderen oder unbekanntem Mutation auf dem zweiten Allel ist die Triple-Kombination die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit. Für die anderen Patienten stellt sie gegenüber den bisherigen, bereits hocheffektiven CFTR-Modulatoren eine weitere erhebliche Verbesserung dar. Auch das wurde von klinischer Seite bestätigt. Diese positiven Effekte ermöglichen nun auch den heute diskutierten Patienten und somit insgesamt 85 % aller CF-Patienten ab 6 Jahren in Deutschland ein weitgehend normales Leben. Insbesondere bei dieser Patientenpopulation heißt das auch eine weitgehend normale Kindheit. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten, die Rede und Antwort gestanden haben, an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers und selbstverständlich diejenigen, die Fragen gestellt haben, namentlich die themenbezogene Patientenvertretung und die Bänke. Wir werden das im Nachgang zu bewerten und zu gewichten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Herzlichen Dank. Damit ist diese Anhörung beendet, auch der Unterausschuss für heute, weil die nächste Anhörung, die ursprünglich geplant war, nicht stattfindet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr