

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

nach § 91 SGB V gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Lumacaftor/Ivacaftor (D-947)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. November 2023

von 14:30 bis 14:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Vertex Pharmaceuticals:**

Frau Dr. Iloff

Frau Dr. Kräss

Frau Leichsenring

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Dr. Hammermann

Angemeldete Teilnehmende als **Mitglied des Bundesvorstands Mukoviszidose e. V.:**

Frau Prof. Dr. Dittrich

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose (AGAM) e. V.:**

Frau Prof. Dr. Brinkmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e. V.:**

Frau Prof. Dr. Stahl

Angemeldeter Teilnehmender für **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Peikert

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterschuss Arzneimittel des G-BA. Es ist Montag, unser Anhörungstag.

Wir kommen jetzt zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor in einem neuen Anwendungsgebiet. Wir sprechen über zystische Fibrose bei Kindern zwischen einem und zwei Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 5. Oktober diesen Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer Vertex Pharmaceuticals Stellung genommen hat. Außerdem liegt eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie vor. Als Verbände haben BIO Deutschland e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. Stellung genommen.

Weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Vertex Pharmaceuticals, sind Frau Dr. Iloff, Frau Dr. Kräss, Frau Leichsenring und Herr Dr. Stemmer zugeschaltet. Frau Dr. Hammermann müsste für die GPP anwesend sein.

**Frau Prof. Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V.):** Frau Dr. Hammermann lässt sich entschuldigen. Ich hatte eben noch Kontakt mit Frau Hammermann. Sie wird es heute leider nicht schaffen, teilzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Aber Frau Professor Dr. Stahl für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V. ist zugeschaltet; das haben wir gerade gehört. Frau Professor Dr. Dittrich müsste anwesend sein.

**Frau Prof. Dr. Stahl (FGM):** Sie wird sich in den nächsten Minuten einwählen. Auch mit ihr hatte ich eben Kontakt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Stahl, Sie sind richtig multitaskingfähig. – Dann müsste Frau Professor Dr. Brinkmann anwesend sein. – Sie fehlt. Hatten Sie auch mit ihr Kontakt, Frau Stahl?

**Frau Prof. Dr. Stahl (FGM):** Nein, mit ihr hatte ich heute keinen Kontakt, aber in der vergangenen Woche, und soweit ich weiß, kann sie heute höchstwahrscheinlich nicht teilnehmen. Sie schaltet sich im Verlauf gegebenenfalls noch dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann notiere ich das. – Ich sehe: Frau Dittrich ist jetzt zugeschaltet. Herr Peikert, BIO Deutschland e. V. ist angemeldet. – Ich sehe ihn aber nicht. Herr Dr. Wilken vom BPI und Herr Bussilliat vom vfa sind anwesend. Ist jemand zugeschaltet, der noch nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach werden wir unsere Frage- und Antwortrunde, die sich wahrscheinlich um die Frage des Evidenztransfers drehen wird, starten. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte zu Beginn meine Kolleginnen kurz vorstellen: Frau Dr. Kräss verantwortet bei Market Access das Dossier. Frau Leichsenring arbeitet im Marketing, und Frau Dr. Iloff betreut Lumacaftor/Ivacaftor in der Medizin. Mein Name ist Volker Stemmer. Ich leite Market Access bei Vertex in Deutschland.

Wie einführend schon gesagt wurde, sprechen wir heute über Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von einem bis zwei Jahren, also bei Kleinkindern, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Der G-BA hat

Lumacaftor/Ivacaftor schon einige Male bewertet und für alle bisher zugelassenen Altersgruppen eine positive Nutzenbewertung ausgesprochen.

Die zystische Fibrose, kurz CF, wird durch eine Mutation im CFTR-Gen verursacht. CFTR kodiert für den gleichnamigen Ionenkanal, der die Wasser-Salz-Regulation an der Oberfläche vieler Organe steuert, darunter Atemwege, Darm und Bauchspeicheldrüse. Die Krankheit betrifft somit viele Organe, wobei der fortschreitende Verlust der Lungenfunktion die Hauptursache für die hohe Sterblichkeit bei dieser Krankheit ist.

Rund die Hälfte der CF-Patienten in Deutschland sind homozygot für die F508del-Mutation, von der wir heute sprechen. Sie haben nur eine geringe bis gar keine CFTR-Aktivität. Schwerwiegende Symptome können bereits im Säuglingsalter auftreten. Die Krankheit schreitet dann sehr schnell voran und führt zu einem frühzeitigen Tod.

Die CFTR-Modulatoren wirken kausal gegen die Ursache der zystischen Fibrose und können so den Verlauf entscheidend verbessern. Sie waren schon Gegenstand verschiedener Nutzenbewertungen beim G-BA. Lumacaftor erhöht die Menge des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche, und Ivacaftor erhöht die Aktivität des Proteins. Mit der Zulassung steht nun erstmals eine kausale Therapie für diese Kleinkinder zur Verfügung. Dadurch wird ein früherer Behandlungsbeginn möglich, dem der G-BA in früheren Verfahren eine besonders hohe Bedeutung zugemessen hat.

Sowohl die EMA-Zulassung als auch unsere Nutzenbewertung im Dossier basiert auf einer ein-armigen Studie und einem Evidenztransfer von älteren Patienten mit derselben Mutation auf diese Kleinkindpopulation.

Trotz der schwächer ausgeprägten Symptomatik bei Kleinkindern konnten in der Studie relevante Verbesserungen gezeigt werden. Dazu gehörten insbesondere eine Stabilisierung der körperlichen Wachstumsparameter – BMI, Gewicht, Länge und die zugehörigen z-Scores –, ein Rückgang der Schweißchloridkonzentration, Hinweise auf eine Restitution der Pankreasfunktion, eine Verbesserung der Entzündungsprozesse im Darm und eine niedrige Rate von pulmonalen Exazerbationen.

Vergleichbare Verbesserungen der Pankreasfunktion bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren hatten die medizinischen Experten in Anhörungen als einen Durchbruch in der Therapie bewertet. Als Ergebnis des Evidenztransfers kommen wir im Dossier auf einen sogenannten nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor.

Auch das IQWiG erachtet den Ansatz des Evidenztransfers als grundsätzlich nachvollziehbar. Es fehle jedoch eine vergleichende Aufarbeitung der Studiendaten des Anwendungsgebiets bei Ein- bis Zweijährigen und der älteren Altersgruppen.

Diese Aufarbeitung wurde mit der Stellungnahme vorgelegt. Die Ergebnisse zeigen gleichgerichtete positive Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Best Supportive Care als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst konnten wir in dieser Altersgruppe keine Studien finden. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass diese rein symptomatische Behandlung, Best Supportive Care, einen vergleichbaren Effekt haben kann wie die kausale Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor. Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor von älteren Patienten auf Kleinkinder ist daher insbesondere aufgrund des vergleichbaren Krankheitsbildes, des progredienten Verlaufs möglich und wegen der Einschränkung bei der Durchführung von Studien bei diesen kleinen Patienten auch notwendig.

Aus Sicht von Vertex ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Einführung. – Damit sind wir bei der wohl alles entscheidenden Frage, die ich auch an die Klinikerinnen, Frau Professor Stahl und Frau Professor Dittrich, richten möchte: Inwieweit unterscheidet sich die Ausprägung der Symptomatik der zystischen Fibrose mit der F508del-Mutation

bei Kleinkindern, also der Population der Ein- bis Zweijährigen, über die wir uns heute unterhalten, von jener bei älteren Kindern und Jugendlichen bzw. mit Blick auf Erwachsene? Gibt es da signifikante Unterschiede, die dafürsprechen können, dass das, was wir hier an positiven Effekten bei älteren Patientengruppen gesehen haben, in dieser Form bei dieser Population aus Gründen, die Sie uns darlegen könnten, vielleicht nicht so zu sehen ist? Herr Stemmer hatte eben schon darauf hingewiesen, dass wir bei Kleinkindern in der Regel noch keine so ausgeprägte Symptomatik haben; das ist vielleicht ein ganz wichtiger Punkt.

Wer möchte beginnen? – Frau Stahl, bitte.

**Frau Prof. Dr. Stahl (FGM):** Ich habe gemeinsam mit meinen Kolleginnen der GPP und der AGAM die Stellungnahme geschrieben. – Aus unserer Sicht ist es so, dass es sich aufgrund des natürlichen Verlaufs der Mukoviszidose, die eben chronisch progredient verläuft, schon ergibt, dass die Mehrheit der Kinder im Alter von einem bis zwei Jahren eine mildere Ausprägung der Mukoviszidose haben als Zweijährige und Ältere. Es gibt immer Ausnahmen; es gibt immer auch Kinder, die im Alter von einem Jahr zum Beispiel schon einen deutlich ausgeprägteren Lungenbefund der Mukoviszidose als Fünfjährige mit dem gleichen Genotyp haben. Aber wenn man die Gruppe ganz grob betrachtet, dann muss man davon ausgehen, dass Ein- bis Zweijährige eine milder ausgeprägte Erkrankung als Ältere haben.

Grundsätzlich ist aber die absolute Mehrheit der Kinder mit Mukoviszidose mit diesem Genotyp zum Beispiel exokrin-pankreasinsuffizient, hat also keine ausreichende Verdauungsfunktion und bedarf einer Pankreasenzym-Supplementation. Wir haben erstmals unter der Therapie mit Orkambi bei sehr kleinen Kindern gesehen, dass das potenziell – bei einzelnen Kindern zumindest – reversibel zu sein scheint, je früher man mit der Therapie beginnt.

Das leitet auch ein bisschen zu dem Credo unserer Stellungnahme über, das nämlich lautet, dass wir aus biologischer Sicht erwarten, dass die Effekte des Medikamentes auf den CFTR-Kanal bei kleinen Kindern mindestens genauso gut sind wie bei älteren Menschen mit Mukoviszidose mit diesem Genotyp, man aber zunehmend in einen Bereich kommt, in dem es nicht mehr darum geht, schon eingetretene Schäden an den verschiedenen Organsystemen zu mildern, sondern in dem es darum geht, zu verhindern, dass diese Schäden überhaupt auftreten, und damit auch eine Verbesserung der Lebensqualität, der Lebenserwartung und der Teilhabe dieser Menschen in der Zukunft zu ermöglichen.

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

**Frau Prof. Dr. Dittrich (Mitglied des Bundesvorstands Mukoviszidose e. V.):** Ich kann mich dem von der Kollegin Gesagten komplett anschließen. Ich möchte vielleicht hinzufügen: Es sind Kinder, die, wenn man jetzt die Mukoviszidose mit den über 2.000 beschriebenen Mutationen insgesamt betrachtet, zu der Gruppe derjenigen gehören, die schwerer betroffen sind. Bei nahezu allen Kindern – auch Frau Stahl hat das eben dargestellt –, sieht man, wenn man aufwändigere Untersuchungsbedingungen wie zum Beispiel Schichtbildgebung – das wird nur im Rahmen von Studien gemacht – wählt, bereits Veränderungen auch im Bereich der Lunge. Frau Stahl hat auch die Bauchspeicheldrüse angesprochen und gesagt, dass es Hinweise gibt, dass man bei diesen Kindern möglicherweise Bauchspeicheldrüsenfunktion erhalten kann, was natürlich für das Gesamtleben eine riesige Rolle spielt. Aber man wird bei vielen von diesen Kindern eben auch durch eine frühzeitige CFTR-Modulationstherapie Lungenfunktion erhalten können, und die Lungenfunktion ist ja bei nahezu allen Patienten dann der bestimmende Faktor für die Lebensqualität und auch für das Überleben.

Schließlich gibt es gute Daten, die zeigen, dass die Lungenentwicklung im Kindesalter nicht nur bei Mukoviszidose sehr stark vom Gedeihen, also von der Möglichkeit der Kinder, zuzunehmen, abhängig ist, sodass man aufgrund der präsentierten Ergebnisse, die zeigen, dass es diesen Kindern unter der Therapie mit Orkambi möglich ist, deutlich besser zuzunehmen, auch

davon ausgehen kann, dass die Lungenentwicklung, die einfach weichenstellend für das gesamte restliche Leben ist, auch deutlich besser verlaufen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Dittrich. – Ich habe gerade gesehen: Frau Professor Brinkmann ist nun auch zugeschaltet. Frau Brinkmann, haben Sie noch Ergänzungen zu dem, was Frau Stahl und Frau Dittrich gesagt haben?

**Frau Prof. Dr. Brinkmann (Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V.):** Vielen Dank. Ich entschuldige mich. – Das meiste ist jetzt, glaube ich, erwähnt worden. Ich denke, dass es ganz wichtig ist, dass das Wissen darum, dass eine frühe Behandlung der Manifestationen der zystischen Fibrose etwas ganz Wesentliches ist, unter anderem dazu geführt hat, dass man auch das Neugeborenen-Screening eingeführt hat. Die Idee war ja tatsächlich, dass wir diese Kinder so früh wie möglich identifizieren, weil wir eben wissen, dass wir ihnen ein deutlich längeres Leben und ein deutlich weniger eingeschränktes Leben ermöglichen können, wenn wir frühzeitig therapeutische Interventionen beginnen können. Das ist nun eine, die uns gerade in den älteren Altersgruppen schon sehr gut gezeigt hat, dass sie das kann. Wir wissen eben, wie gerade schon erläutert, dass, je früher man beginnt, es umso bessere Verläufe geben kann und geben wird. Deshalb ist das auch noch einmal das Plädoyer dafür, das gerade diesen ganz kleinen Kindern nicht vorzuenthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Brinkmann. – Ich schaue jetzt in die Runde. Gibt es Fragen der „Bänke“ oder der Patientenvertretung? – Frau Schütt vom GKV-SV.

**Frau Dr. Schütt (GKV-SV):** Danke schön. – Ich habe nur eine Frage bezüglich der von der EMA beauftragten PAES-Studie. Wenn ich das dem EPAR richtig entnommen habe, sollen dort jetzt Kinder von einem bis zwei Jahren zusätzlich mitaufgenommen werden. Ursprünglich waren es ja, wenn ich mich recht entsinne, nur Kinder ab zwei bis fünf Jahren. Könnten Sie zu der Studie und dem Studiendesign und den zu erwartenden Ergebnissen etwas sagen? Das wäre sehr nett. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schütt. – Wer vom pU kann uns dazu ein Stück weit mitnehmen? – Frau Iloff.

**Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals):** Es wird für die Einjährigen eine Open Label Extension der aktuellen Zulassungsstudie geben, die gleichzeitig die PAES-Studie der EMA ist. Das wird in einem gemacht. Da werden Kinder ab einem Jahr eingeschlossen, die vorher die Zulassungsstudie durchgemacht haben. Aber es können auch unbehandelte Kinder in diese Studie eingeschlossen werden; sie durchlaufen dann diese Studie, um eben noch zusätzliche Daten zur Sicherheit für die Einjährigen zu generieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Iloff. – Frau Schütt, ist Ihre Frage damit beantwortet? Oder wollen Sie nachfassen?

**Frau Dr. Schütt (GKV-SV):** Habe ich Sie richtig verstanden? Sie sagten, dass dann auch unbehandelte Kinder als Vergleich eingeschlossen werden, für Vergleichsdatengenerierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Iloff.

**Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals):** Nein. Da habe ich mich ungünstig ausgedrückt. Es können auch Kinder eingeschlossen werden, die vorher nicht in der Zulassungsstudie waren; aber es wird keine Vergleichsgruppe geben. Es ist eine Sicherheitsstudie, die die Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor langfristig untersuchen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schütt, ist das jetzt klar geworden?

**Frau Dr. Schütt (GKV-SV):** Okay. Dazu: Klar. – Nur, ich hatte dem EPAR entnommen, dass es eine Studie geben soll, in der auch eine Kontrolle mit dem natürlichen Verlauf im Zuge von Matching stattfinden soll. Können Sie mir dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Iloff.

**Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals):** Da müssten Sie mir eine Minute geben. Das würde ich gerne noch einmal verifizieren, damit ich Ihnen da nichts Falsches erzähle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann lasse ich Ihnen die Minute. – Währenddessen kann Frau Bickel die nächste Frage stellen. Vielleicht geht die ja an jemand anderen als Frau Iloff. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel (KBV):** Meine Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich würde gerne erfahren, ob Kaftrio auch für diese Form der Mutation zugelassen werden soll. Das ist ja auch in Ihrem Portfolio.

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

**Frau Dr. Kräss (Vertex Pharmaceuticals):** Vertex strebt an, die CF-Patienten bestmöglich zu versorgen. Für Kaftrio, unsere Dreifachkombination für diese Altersgruppe, läuft aktuell auch eine Studie, für die die Rekrutierung bereits gestartet ist.

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

**Frau Bickel (KBV):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann kommen wir noch einmal zu Frau Iloff zurück, damit Sie uns die ausstehende Antwort auf die Frage von Frau Schütt geben kann.

**Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals):** Mir wäre da tatsächlich nichts bekannt. Meines Wissens nach ist eine Sicherheitsstudie geplant, um die Sicherheit zu überprüfen, aber keine gematchte Kontrolle, was in der Altersgruppe aber auch relativ schwierig darzustellen ist. Wir haben die Verlaufsdaten aus dem Register, mit denen man schön vergleichen kann, und da sieht man, wie unbehandelte Patienten und Patientinnen verlaufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann kommen wir noch einmal zu Frau Schütt zurück. Frau Schütt, haben Sie weitere Fragen?

**Frau Dr. Schütt (GKV-SV):** Nein, ich habe keine weiteren Fragen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann blicke ich in die Runde: Haben die Patientenvertretung oder die „Bänke“ weitere Fragen? - Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Dr. Preukschat:** Ich habe noch eine Frage. Wir haben ja hier leider weiterhin das Problem, dass wir für diese ganz kleinen Kinder keine vergleichenden Daten haben. Das hatten wir ja bisher glücklicherweise immer für die Patienten ab zwei Jahren. Ich habe aber gerade doch aufgehört, als von Daten aus dem Register zum natürlichen Verlauf die Rede war. Vielleicht könnten Sie noch einmal genauer ausführen, um welche Daten es sich handelt, ob diese in Zukunft veröffentlicht werden. Veröffentlicht sind sie ja anscheinend noch nicht; denn auch Sie haben ja jetzt mit Ihrer Suche nach Best Supportive Care keine Evidenz zu zVT gefunden und vorlegen können. Das würde uns interessieren. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Wer möchte antworten? – Frau Iloff.

**Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals):** Wir können aus den Registerdaten zur Behandlungsrealität vor der Zulassung von CFTR-Modulatoren gewisse Schlüsse ableiten. Aber natürlich ist das nicht vergleichbar mit dem jetzigen Status der Behandlungsrealität; denn dieser ist die Behandlung mit CFTR-Modulatoren. Da können wir nur noch einmal darauf hinweisen, dass ein früher Therapiebeginn einfach extrem entscheidend ist und die Kinder von einer kausalen Therapie, von einem frühen Behandlungsbeginn mit einer kausalen Therapie extrem profitieren, was nicht vergleichbar ist mit einer Therapie, also mit einer Best Supportive Care wie der zVT in diesem Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Iloff. – Frau Preukschat.

**Frau Dr. Preukschat:** Das ist schade; denn das wäre genau das, was uns interessieren würde. Es ist ja nicht so, dass diese Kinder zum Beispiel gar keine Symptomatik haben. Also man sieht ja auch bei der Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation, wenn man auf das Rate Ratio guckt, dass durchaus 20 Prozent der Patienten symptomatisch sind. Das ist zum Beispiel vergleichbar mit den Angaben, die wir bei den Zwei- bis Fünfjährigen und den Sechs- bis Elfjährigen hatten. Da würden uns natürlich Ergebnisse aus einer unbehandelten Vergleichskohorte interessieren, wie wir sie ja auch zum Glück aus RCTs in der Vergangenheit immer zur Verfügung hatten. Aber das scheint dann ja leider nicht der Fall zu sein. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So sieht es aus. Danke schön für diese Anmerkung, Frau Preukschat. Der pU nimmt das, was Frau Preukschat gesagt hat, so zur Kenntnis. Sie haben gerade gesagt: Da ist nichts mehr zu erwarten. – Oder gibt es dazu noch Anmerkungen? – Nein. – Frau Professor Stahl, bitte.

**Frau Prof. Dr. Stahl (FGM):** Wir haben kürzlich Daten dazu veröffentlicht, wie der natürliche Verlauf bei Kindern in den ersten vier Lebensjahren, also im Alter von null bis vier Jahren, hinsichtlich der CF-Lungenerkrankung ist. Diese Daten umfassen die Rate an Exazerbationen und auch den Verlauf des Schweregrades anhand der strukturellen und funktionellen Veränderungen, die man mittels Kernspintomografie erheben kann. Da sieht man, dass es eben unter der Best-Supportive-Care-Therapie weiterhin zu einem Progress der Lungenerkrankung kommt, unabhängig davon, ob die Diagnosestellung des Kindes über Screening oder aufgrund klinischer Zeichen erfolgt ist, bei anhaltend geringer ausgeprägtem Krankheitsgrad in der gescreenten Gruppe. Ich denke, diese Daten kann man sich durchaus als Vergleich anschauen.

Zudem wäre es aus meiner Sicht auch möglich, aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register Daten zu bestimmten Endpunkten zu bekommen. Diese sind natürlich bei kleinen Kindern im Mukoviszidose-Register nicht perfekt abgebildet. Aber auch Daten zu Exazerbationen aus den letzten Jahren kann man für eine vergleichende Einschätzung, wie der Verlauf ohne CFTR-Modulatoren mit relativ aktueller Best-Supportive-Care-Therapie ist, sicherlich bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Stahl. – Frau Preukschat, möchten Sie das kommentieren? Oder nehmen Sie das einfach zur Kenntnis?

**Frau Dr. Preukschat:** Vielen Dank für diese interessanten Informationen. Das würde ich jetzt einfach wieder zurückgeben an den pU und sagen, dass das natürlich genau die Daten wären, die wir bräuchten. Ich weiß nicht, warum diese Publikation in dieser Recherche jetzt nicht identifiziert wurde oder warum sie nicht vorgelegt wurde. Vielleicht ist sie auch noch zu aktuell. Aber das wären natürlich genau die Dinge, die uns interessieren würden. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte der pU dazu etwas kommentieren? – Das sehe ich nicht. Dann lassen wir das so im Raum stehen.

Weitere Fragen? – Sehe ich auch nicht.

Dann würde ich Herrn Stemmer – ich vermute, Sie machen das – die Möglichkeit zur Zusammenfassung und die Gelegenheit für das letzte Wort geben.

**Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals):** Vielen Dank. Ich bedanke mich auch für die letzten Anmerkungen. Wir werden das, was man sich da noch anschauen kann, sicherlich nachverfolgen.

Ich fand die Diskussion sehr spannend. Sie haben hervorgehoben, dass die Bedeutung der frühen Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor für die langfristige Verhinderung von Schäden nicht zu unterschätzen ist. Wir haben gesehen, dass die EMA in der Zulassung einen Evidenztransferansatz vorgenommen hat. Wir haben auch gesehen, dass der G-BA in frühen Verfahren in Bezug auf die zystische Fibrose und Lumacaftor/Ivacaftor diesen Ansatz gewählt hat. Wir erachten diesen Evidenztransferansatz deswegen auch in der vorliegenden Nutzenbewertung als sinnvoll und angebracht. Wir denken, dass die Bedeutung von Lumacaftor/Ivacaftor für die



Patienten mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen sicherlich nicht überschätzt wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese aus Ihrer Sicht vorgenommene Zusammenfassung. – Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben, und herzlichen Dank an Frau Professor Stahl, an Frau Professor Dittrich und an Frau Professor Brinkmann dafür, dass Sie uns Antworten gegeben haben.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:57 Uhr