

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Sofosbuvir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Juni 2014
von 10.05 Uhr bis 11.26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Frau Dr. Forestier
Frau Dr. Prasad

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

Herr Dr. Kleine
Frau Dr. Fröhlich

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Becker
Frau Dr. Sahakyan

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann
Herr Dr. Biermer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nouvertné
Frau Dr. Meier

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Grandt
Herr Dr. Rosien

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng):**

Herr Dr. Mauss

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Berg
Herr Prof. Dr. Sarrazin

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

Frau Lietz
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu einem mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Sofosbuvir, einem Wirkstoff, der im Bereich der chronischen Hepatitis C eingesetzt wird.

Ausgangspunkt für unsere heutige mündliche Anhörung ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2014. Wir haben es bei Sofosbuvir mit der ersten Interferon-freien Therapie der chronischen Hepatitis C zu tun. Wir stellen fest, dass es hier sehr hohe Raten bei Viruselimination gibt, dass es sicherlich Anhaltspunkte gibt, dass die Therapie mit Sofosbuvir wirksamer und verträglicher als bisher bekannte Therapieoptionen ist. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung die Viruslast als nicht validiertes Surrogat bewertet und kommt daher wegen nur einer direkten Vergleichsstudie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für den Genotyp 2, die Subgruppe der therapienaiven Patienten, zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für alle anderen Genotypen gelangt das IQWiG wegen fehlender direkter Vergleichsstudien zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist demgegenüber die Viruslast direkt patientenrelevant, weil ohne Infektiosität keine psychosozialen und beruflichen Einschränkungen bestehen, und sie sieht in ihrer schriftlichen Stellungnahme hierin ein validiertes Surrogat auch für Leberkarzinom und Leberfolgeerkrankungen wie Zirrhose und leberbezogene Mortalität. Vor diesem Hintergrund kommt die AkdÄ zu einer insgesamt positiveren Bewertung als das IQWiG.

Wir werden uns heute hier aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Fragestellung befassen müssen: Welche Bedeutung hat die Viruslast? Welchen Vorteil hat die Interferon-freie Therapie gegenüber Status-quo-Therapiealternativen und -Therapievarianten? Das sind aus meiner Sicht die beiden zentralen Fragestellungen. Wir können uns natürlich gerne auch über Gott und die Welt unterhalten, aber ich denke, das sind die Punkte, auf die es ankommt.

Wir führen heute, wie üblich, Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund die herzliche Bitte, dass derjenige, der sich meldet, um einen Wortbeitrag abzugeben, jeweils seinen Namen und die Entsendeinstitution oder das Entsendeunternehmen benennt.

Ich begrüße jetzt für das Protokoll die Teilnehmer, die für heute gemeldet sind. Das sind zum einen Herr Kandlbinder, Herr Nowotsch, Frau Dr. Forestier und Frau Dr. Prasad von Gilead, dann Herr Professor Grandt und Herr Dr. Rosien für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Dr. Kleine und Frau Dr. Fröhlich von AbbVie, Herr Dr. Mauss vom Bundesverband niedergelassener Gastroenterologen, Herr Professor Berg und Herr Professor Sarrazin von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Frau Lietz und Herr Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Frau Dr. Becker und Frau Dr. Sahakyan von MSD, Herr Dr. Fleischmann und Herr Dr. Biermer von Janssen, Herr Nouvertné und Frau Dr. Meier von Bristol, Herr Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter sowie Herr Dr. Rasch und Frau Orben vom vfa. Alle Aufgerufenen sind da. Dann frage ich: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Mein Vorschlag ist, dass wir mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG und auf das, was andere Stellungnehmer gesagt haben, einen kurzen einführenden Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers hören. Unser Anliegen ist wirklich, dass Sie auf die zentralen Punkte eingehen und nicht noch einmal das ganze Dossier herunterbeten. Das würde nämlich den Zeitrahmen sprengen und hätte

auch einen gewissen Langweilfaktor, weil alle die Dossiers und die Unterlagen gelesen haben. – Herr Nowotsch, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir Stellung nehmen können in diesem Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung, für die das IQWiG-Ergebnis, das vorliegt, ja in gewisser Weise einen Ausgangspunkt darstellt. Wir wollen natürlich auch auf die Punkte eingehen, die Sie, Herr Hecken, angesprochen haben, auf die Bedeutung von SVR, auf die Bedeutung einer Interferon-freien Therapie.

Lassen Sie mich aber vorab wirklich in aller Kürze den Bogen noch etwas weiter spannen, denn Sofosbuvir ist eine Sprunginnovation und hat heute bereits einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der chronischen Hepatitis C bewirkt. Ich denke, gerade in einem solchen Fall muss die Nutzenbewertung wirklich in der Lage sein, den großen therapeutischen Effekt und auch die große Relevanz für die Versorgung entsprechend zu bewerten. Wir stellen aber fest, dass wir im Moment an einem Punkt stehen, wo die methodisch-formale Herangehensweise des IQWiG nicht in der Lage war, dies zu tun – und dies, obwohl Daten vorliegen, die nach hohen wissenschaftlichen Standards eine eindeutige Ableitung des Zusatznutzens auch mit einer großen Ergebnissicherheit ermöglichen. In dem gesamten Studienprogramm sind über 3.000 Patienten abgebildet, und hier wurden konsistent große und auch wirklich deutlich sichtbare Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt. Diese sind „Heilung“, „Nebenwirkungen“ und auch „Verkürzung der Therapiedauer“.

Die Zulassungsbehörden sowohl in den USA als auch in Europa haben dies gewürdigt und haben Sofosbuvir jeweils in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen, um Patienten schnellstmöglich Zugang zu dieser Therapie zu ermöglichen. Ich denke, es ist bemerkenswert, dass von der FDA Sofosbuvir die Klassifizierung – ich zitiere auf Englisch – Breakthrough Therapy Designation erhalten hat. Das ist etwas, was es bisher insgesamt überhaupt nur dreimal gegeben hat, und erfolgt in Fällen, bei denen in schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen gegenüber den verfügbaren Therapien erhebliche Verbesserungen erzielt werden. Das heißt, in diesem Fall hat die FDA hier auch schon für sich eine Zusatznutzenbewertung vorgenommen, da sie es mit den Standardtherapien, die in der Vergangenheit verfügbar waren, verglichen hat. Die europäische EMA hat Sofosbuvir ebenfalls im beschleunigten Verfahren zugelassen und spricht bei der Behandlung mit Sofosbuvir von einem – ich zitiere wieder auf Englisch – Major Public Health Interest.

Ich möchte ganz deutlich sagen, dass es selbstverständlich die alleinige Aufgabe des G-BA ist – und er ist hier unabhängig –, für Deutschland den Zusatznutzen von Sofosbuvir zu ermitteln. Ich mache die folgenden Anmerkungen wirklich nur, weil ich denke, dass es notwendig ist, zu zeigen, dass die IQWiG-Methodologie aufgrund der in diesem Fall vorliegenden Schwächen nicht der alleinige Ausgangspunkt für die Bewertung sein kann. So liegen bereits Ergebnisse von Bewertungsinstituten anderer Länder vor.

Die französische Nutzenbewertung der HAS, die unserer Bewertung in gewisser Weise recht ähnlich ist, hat Sofosbuvir bereits als wichtige Innovation von erheblichem öffentlichen Interesse klassifiziert. Sofosbuvir erhält hier die höchstmöglichen Nutzenstufen, und das für die gesamte HCV-Population, nämlich ASMR II. Dabei gelten in Frankreich ähnlich hohe formale Standards für die Bewertung wie auch in Deutschland. Die HAS geht sogar noch einen Schritt weiter und deklariert Sofosbuvir-basierte Regime ab sofort und offiziell zu den neuen Therapiestandards. Das tut sie wegen der hohen Heilungsraten und aufgrund eines exzellenten Nebenwirkungsprofils.

Wir haben auch die Ergebnisse des niederländischen Zorginstituut, das seine Nutzenbewertung vor wenigen Tagen abgeschlossen hat. Dieses Institut empfiehlt dem niederländischen Gesundheitsmi-

nisterium die Erstattung in allen zugelassenen Populationen: Aufgrund der hohen Heilungsraten und aufgrund des positiven Nebenwirkungsprofils sei Sofosbuvir den heutigen Standardtherapien überlegen und könne somit nicht durch diese ersetzt werden.

Zusätzlich – und das ist auch das letzte Beispiel, das ich nenne, damit es nicht zu lang wird – hat gestern das schottische Bewertungsinstitut SMC seine Bewertung zu Sofosbuvir veröffentlicht. Dort funktioniert das System ja etwas anders. Da geht es ja um das Prinzip Cost-Effectiveness, sodass der Nutzen mit den Kosten immer gleich gemeinsam bewertet wird, eine Herangehensweise, die nicht eins zu eins mit unserer zu vergleichen ist, die aber, denke ich, trotzdem überaus bemerkenswerte Ergebnisse bringt. Nach dieser Vorgehensweise ist Sofosbuvir praktisch in allen Populationen kosteneffektiv und wird erstattet.

Dies sind alle Bewertungen, die bisher vorliegen. Weitere Bewertung gibt es nicht.

Das Ziel, mit dem das AMNOG erlassen wurde, ist ja, die wirklichen Innovationen von solchen zu unterscheiden, deren Versorgungsrelevanz geringer ist, oder, wie das BMG formulieren würde, die Spreu vom Weizen zu trennen. Ich habe diese Einleitung jetzt so gewählt, um zu zeigen, dass sowohl die FDA als auch die EMA und auch die anderen europäischen Nutzenbewertungsinstitutionen, die natürlich ebenfalls sehr strengen formalen und auch methodischen Kriterien unterliegen, selbstverständlich in der Lage waren, Sofosbuvir eindeutig als therapeutischen Durchbruch mit großem patientenrelevanten Nutzen zu erkennen und tatsächlich auch zu bewerten.

Das IQWiG aber hat bei demselben Präparat und bei den gleichen vorliegenden Daten die Nutzenbewertung aus rein methodischen Gründen für über 90 Prozent der betroffenen Patienten – das sind die Patienten mit Genotypen 1 sowie 3 bis 6 und die HIV-koinfizierten Patienten – erst gar nicht durchgeführt und damit den Zusatznutzen als nicht belegt für diese Patienten deklariert. Das stellt uns jetzt in der Nutzenbewertung natürlich vor eine schwierige Situation; denn wenn man den formalen Anforderungen des IQWiG an eine theoretisch bestmögliche Evidenz nicht entsprechen kann, so kommt es zu formalen Kritikpunkten, und die Nutzenbewertung wird nicht durchgeführt. Es wird keine realistische Bewertung des Nutzens vorgenommen, selbst dann nicht, wenn die vorgelegten Ergebnisse zweifelsohne vorliegen.

Vor diesem Hintergrund wäre jetzt unser Vorschlag, dass Herr Kandlbinder über die methodischen Aspekte und die Umsetzbarkeit berichtet und aus unserer Sicht beschreibt, warum die vorgelegten Daten von Sofosbuvir konsistent und robust sind und warum auf Basis dieser Daten eine Nutzenableitung und Quantifizierung bei Sofosbuvir mit einer hohen Ergebnissicherheit möglich ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nowotsch. – Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sie hatten ja darum gebeten, sich kurz zu fassen. Ich gehe davon aus, dass das Plenum die Stellungnahme und unser Dossier – zumindest in großen Auszügen – kennt. Ich will mich deshalb wirklich nur auf das Wesentliche beschränken.

Ich glaube, dass wir heute hier eine ganz besondere Aufgabe haben; schließlich hat das IQWiG ja verschiedene Problemkreise in der Nutzenbewertung aufgemacht, die allesamt methodisch erklärt werden können bzw. erklärt werden müssen. Aber auch diese Erklärungen werden am Ende das Problem nicht lösen können, das wir heute haben, und zwar eine Werteentscheidung zu treffen, was denn für die Patienten und die Patientenversorgung wirklich dramatisch ist. Aus unserer Sicht liegen bei Sofosbuvir die Themen wirklich auf der Hand. Wir haben eine erheblich verkürzte Therapiedauer, wir haben noch nie dagewesene Ansprechraten, wir haben praktisch keine zusätzlichen Nebenwirkungen, und man kann auch noch Interferon-frei behandeln. All das stellt die methodischen Anforde-

rungen vor eine Herausforderung, und heute wird vermutlich eher medizinisch und aus Patientensicht bewertet werden müssen, was der wirkliche Nutzen des Produktes ist.

Die Themenkreise seien ganz kurz benannt. Es geht einmal um die Kritik der indirekten Vergleiche. Wir sind uns sicher, dass diese indirekten Vergleiche auf einem hohen wissenschaftlichen Niveau erstellt worden sind. Wir haben die Kritikpunkte des IQWiG aufgenommen und haben auch nach der Neubearbeitung der indirekten Vergleiche festgestellt, dass sich die Werte, die wir ermittelt hatten, nicht verändern, das heißt, die Ergebnisse dieser indirekten Vergleiche können als robust angenommen werden. Problematisch bei indirekten Vergleichen bleibt ja immer, dass gewisse Unsicherheiten oder gewisse Problemfelder bestehen; deshalb sind es ja auch nur indirekte Vergleiche. Wir haben gesehen, dass über alle Nutzenbewertungen hinweg beim IQWiG indirekte Vergleiche noch nie, außer in einem einzigen Fall, zu einer Anerkennung geführt haben, was ja schon aufzeigt, dass es hier gewisse methodische Problemstellungen gibt. Wir glauben aber auch, dass indirekte Vergleiche sehr gut nutzbar sind, wenn insgesamt dramatische Effekte vorliegen; denn alleine durch die dramatischen Effekte, die Sofosbuvir aufzeigt, erreicht man eine große Ergebnissicherheit, sodass auch gewisse Toleranzgrenzen bei den Werten angenommen werden können, ohne dass sich die Endergebnisse erheblich verändern. Deshalb ist unser Vorschlag, diese indirekten Vergleiche, wie wir sie vorgelegt haben, zu akzeptieren und auf dieser Basis eine Nutzenableitung und auch eine Quantifizierung vorzunehmen, weil die Effekte einfach sehr erheblich sind. Das ist der erste Themenkreis.

Der zweite Themenkreis betrifft die dramatischen Effekte. Was ist das genau? – Das IQWiG gibt hierzu in seinem Methodenpapier quasi eine Anleitung. Man bezieht sich auf eine australische Forschergruppe, die sich rein mathematisch-statistisch dem Thema genähert hat und berechnet hat, dass ab einer Effektstärke mit einem Faktor über 10 von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden kann. Es wird aber auch erwähnt, dass es andere Arbeitsgruppen gibt, die solche Effekte bereits bei Faktor 5 bis 10 annehmen. Hier kann man quasi eine statistische Expertendiskussion beginnen: Ist jetzt 10 dramatisch, ist jetzt 5 dramatisch? Wir wissen es auch nicht. Wir haben uns jedenfalls erst einmal nach diesen Vorgaben gerichtet und haben dann in der Nutzenbewertung des IQWiG gesehen, dass die Effekte berechnet wurden. Sie liegen bei Sofosbuvir im schlechtesten Fall bei einer 3-fachen Verbesserung versus des Komparators bis zu einer 24-fachen Verbesserung, je nach Genotyp oder Population. Wer bewertet jetzt, was 3-fach besser bedeutet? Ist 3-fach besser jetzt dramatisch oder auch nicht? Wir glauben, dass es dramatisch ist. Es ist im Sinne eines virologischen Ansprechens und damit der Heilung der Krankheit eine Verbesserung von 70 Prozent auf 90 Prozent, die aber nur im Sinne des SVRs gemessen ist. Methodisch noch gar nicht berücksichtigt wurden hier Nebenwirkungen, die Verkürzung der Therapiedauer und die Möglichkeit der Interferon-freien Therapie. Würde man diese vier Aspekte zusammenfassen, müsste man unserer Ansicht nach automatisch auf einen dramatischen Effekt kommen. Deshalb auch hier unsere Ableitung: Das Produkt verfügt über dramatische Effekte, und zwar praktisch durch alle Populationen hindurch, wenn man diese vier Elemente gemeinsam betrachtet. Das sollte deshalb unbedingt dazu führen, dass die indirekten Vergleiche mit den Werten, wie wir sie eingebracht haben, auch genutzt werden, um eine Quantifizierung herbeizuführen.

Thema Nebenwirkungen: Das IQWiG hatte die Nebenwirkungen zwar betrachtet; es hat auch eine Tabelle erstellt, in welcher die Nebenwirkungen von Sofosbuvir der Standardtherapie gegenübergestellt wurden. Diese Tabelle ist eindrücklich. Es gibt keinen einzigen Endpunkt, an dem Sofosbuvir nicht weit überlegen wäre. Trotzdem war das IQWiG aufgrund der methodischen Anforderungen, die es an seine Bewertung stellt, nicht in der Lage, die Nebenwirkungen wirklich zu bewerten. Hintergrund war, dass wir für dieses Produkt nur eine einzige randomisierte klinische Vergleichsstudie vorlegen können, und zwar hinsichtlich des Genotyps 2 bei therapienaiven Patienten. Aus dieser Studie

resultiert auch die Überlegung zu den Nebenwirkungen. Hier kann man ganz eindeutig sehen: Das IQWiG war eben nicht in der Lage, aufgrund der verkürzten Therapiedauer von 12 vs. 24 Wochen, also halbjährige Standardtherapie vs. drei Monate mit Sofosbuvir ohne Interferon, eine Bewertung der Nebenwirkungen vorzunehmen, weil die Therapie eben bereits nach 12 Wochen zu Ende war. Die Patienten wurden noch 4 Wochen nachkontrolliert, so wie man das standardmäßig tut. Aber dann hört halt die Kontrolle dieser Patienten auf. Vor diesem Hintergrund kann es doch nicht sein, dass diese erhebliche Verbesserung zu einem Nachteil bei der Nutzenbewertung führt. Deshalb sagen wir hier an dieser Stelle auch, die Nebenwirkungen sind eindeutig bewertbar, und solche methodischen Themen – 12 vs. 24 Wochen Therapiedauer – können doch nicht zulasten des Produktes gehen. Das ist aus unserer Sicht eindeutig patientenrelevant.

Das vierte Thema, das ich hier gerne noch aufmachen würde – Sie hatten es leider nicht erwähnt, Herr Hecken, aber vielleicht ist es auch schon intern gelöst –, betrifft die Patienten, die bislang keine Therapieoption hatten. Diese Patientenpopulation ist relevant. Wir sprechen von ca. 30 Prozent Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht mit Interferon behandelt werden können. Es mag sich um Intoleranzen gegenüber dem Wirkstoff handeln, es mag aber insbesondere – und das ist die größere Gruppe – um Komorbiditäten gehen, also weitere Erkrankungen, die vorliegen und die Anwendung von Interferon nicht ermöglichen. Diese Patienten können, weil jetzt Sofosbuvir zur Verfügung steht, erstmals überhaupt behandelt werden. Bei diesen Menschen ist doch nun per se eindeutig ein erheblicher Nutzen anzunehmen; denn sie messen ja quasi gegen Null. Derzeit ist ja kein Patient behandelbar. Es gibt keinen Patienten, der SVR in einem Best-Supportive-Care-Arm entwickeln kann; vielmehr wird er nie SVR erreichen. Und wir haben konsistent aufgezeigt, dass die Ansprechraten bei diesen Patienten zwischen 67 und 98 Prozent liegen, das heißt eine unglaubliche Verbesserung für diese Patienten. Insofern ist die Betrachtung des IQWiG, hier nach einem konkreten Vergleich versus Best Supportive Care zu fragen und dann auch noch die Nebenwirkungen optimal darzustellen, eigentlich gar nicht nachvollziehbar; denn selbst wenn in einem Best-Supportive-Care-Arm verbesserte Nebenwirkungen vorlägen, hätte das doch keine Konsequenz auf die Entscheidung für eine Therapie bzw. darauf, ob ich jetzt geheilt werden möchte oder nicht. Insofern wäre unser Anliegen, hier wirklich auch ganz deutlich für diese Patienten unbedingt eine Nutzenableitung zu machen, weil sie im Moment eigentlich von allen am meisten profitieren. – Das wäre aus unserer Sicht erst einmal die Darstellung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder. Gibt es Fragen zu diesen beiden einleitenden Vorträgen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie, Herr Kandlbinder, sprachen ja gerade an, dass aus Ihrer Sicht die 30 Prozent der Patienten für eine Therapie infrage kommen, die vorher nicht infrage kamen, weil sie kein Interferon nehmen konnten. Jetzt meine Frage an die Kliniker, beispielsweise an Herrn Professor Grandt: Können Sie das bestätigen? Ist dieser Prozentsatz von 30 Prozent realistisch?

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Es gibt tatsächlich einen relevanten Anteil von Patienten, die bisher aus unterschiedlichen Gründen nicht für eine Interferon-Therapie infrage kommen. Es gibt dazu zum Beispiel eine Untersuchung von Maasoumy, der von 208 Patienten mit Hepatitis C letztlich noch 103 hatte, die er dann mit der Triple-Therapie behandeln konnte. Das heißt, es gibt viele Patienten, für die Interferon keine therapeutische Option ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das wären nach dieser Untersuchung dann sogar mehr als 30 Prozent.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ja, das ist natürlich eine kleine Studie und einfach nur ein Anhaltspunkt. Die klinische Erfahrung zeigt aber auch, dass eine Interferon-Therapie für viele Patienten, weil sie sie mit erheblichen Nebenwirkungen belastet und zum Teil auch zur Arbeitsunfähigkeit während der Therapie führt, keine attraktive Option ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Berg.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Ich möchte die Daten auch aus der Versorgungsforschung bestätigen. Ich hatte in meiner Stellungnahme die große Datenmenge zur Versorgungslage von Hepatitis-C-Patienten erwähnt. Bei mehr als 13.000 Patienten, die in der gastroenterologischen und zum Teil auch allgemeinärztlichen Praxis versorgt werden, lag die Rate der Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Dinge nicht behandelt wurden, bei 55 Prozent. Also haben nur 45 Prozent die Behandlung erhalten.

Es ist sicherlich darauf einzugehen, dass das natürlich je nach Dringlichkeit und Motivationslage sehr schwanken kann. Es ist aber keine Frage, dass die Patienten ausgesprochene Angst vor der Interferon-Therapie haben und dies wirklich ein häufiger Grund für Barrieren ist. Auch vor dem Hintergrund des neuen Patientengesetzes sind wir jetzt verpflichtet, die Patienten über Alternativen aufzuklären. Wir wissen natürlich im Vorfeld nicht, ob ein Patient nicht auch einmal signifikante Nebenwirkungen bekommt. Vor dem Hintergrund von Therapiealternativen spielt das natürlich eine ausgesprochen große Rolle.

Ich halte die Datenlage, auch wenn es dabei sicherlich eine gewisse Dunkelziffer gibt, dass wahrscheinlich im Durchschnitt 50 Prozent aufgrund der Barriere Interferon erst gar nicht in die Versorgung kommen – darüber kursieren im Internet die schlimmsten Berichte, die natürlich zum Teil auch nicht ganz stimmen –, also für relevant. Ich würde den Wert auch eher höher als 30 Prozent einschätzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berg. – Frau Zentner, bitte.

Frau Dr. Zentner: Ich habe direkt dazu eine Frage. Sie haben es schon ein bisschen angedeutet: Es gibt sicherlich Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die sich in dieser Situation gegen Interferon entscheiden. Das ist ja letztendlich eine Entscheidung gegen eine Therapie. Versuchen Sie doch einmal, das noch ein bisschen differenzierter darzustellen: Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die das letztendlich in dem Bewusstsein tun, sich damit auch generell gegen eine Hepatitis-C-Therapie als solche zu entscheiden? Wie viele davon können diese Therapie wirklich aus medizinischen Gründen nicht erhalten? Das ist an dieser Stelle ja ein kritischer Punkt.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Es gibt einerseits, würde ich sagen, so gut wie keinen Hepatitis-C-Patienten, der nicht zugleich enorme Angst vor seiner Erkrankung hat, die ihn ja sozusagen täglich belastet. Das geht so weit, dass alles, was im Leben schief läuft, durch die Hepatitis C bedingt sein kann, aber auch durch die signifikanten Erkrankungen, die immer wie ein Damoklesschwert über dem Patienten hängen. Auf der anderen Seite gibt es wirklich erhebliche Ängste vor einer Interferon-Therapie. Vor dem Hintergrund, dass Hepatitis C ja lange Zeit noch nicht im Stadium der Zirrhose ist und bis dahin häufig Jahrzehnte vergehen, sitzen die Patienten sozusagen in Wartestellung und sagen: „Nun gut, noch geht es ja; noch bin ich nicht so schwer krank, dass ich jetzt unbedingt die Therapie machen müsste.“ Das heißt, sie warten ab. Mit der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapien und diesem Bewusstsein kommen all diese Patienten mit dem Wunsch zur Behandlung. Die Sorge vor den Folgen der Hepatitis C und auch die Konsequenzen im persönlichen Alltag – Angst vor Anste-

ckung, Partner usw. – spielen also eine enorme Rolle. Patienten werden in ihrem Umfeld stigmatisiert, wenn das bekannt wird. Da möchten die Patienten ihre Hepatitis C natürlich unbedingt loswerden. Aber es gibt die Angst davor, dass in dem Stadium, in dem die Erkrankung noch nicht schwer ist, die Interferon-basierte Therapie unter Umständen schlimmer ist. Dieser Faktor sorgt dafür, dass sich die Patienten zurückhalten. Das ist die eine Gruppe, sicherlich eine große Gruppe.

Das andere ist, dass es ganz klar Kontraindikationen für die Interferon-Therapie gibt. Das Tückische ist hierbei, dass die Kontraindikationen zunehmen, je fortgeschrittener die Erkrankung ist. Manche Patienten verspielen also dann auch den Zeitraum, in dem eine Interferon-Therapie überhaupt noch machbar wäre. Dabei geht es dann um Blutbildveränderungen oder die Zirrhose, im Rahmen derer tatsächlich signifikante Nebenwirkungen eintreten können, sodass man sagt: Hier kommt eine Therapie nicht mehr infrage. Begleiterkrankungen spielen eine Rolle, depressive Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dergleichen. Ich würde sagen, in der Menge macht das wahrscheinlich ca. 10 bis 15 Prozent der Patienten aus, die aufgrund harter Kontraindikationen nicht dazu in der Lage sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berg. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ist die Zulassung bezüglich der Genotypen 1 und 4 bis 6 mittlerweile um die Interferon-freie Therapie erweitert worden? Da gab es ja einmal eine Änderung bzw. zumindest sollte die Fachinformation dahin gehend geändert werden. Wenn ja, gibt es denn auch Daten für diese Gruppe mit Interferon-freier Therapie, die ja 24 Wochen anstelle von 12 Wochen behandelt werden soll?

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Sicherlich haben wir die größte Studie für Genotyp-1-Patienten durchgeführt. Wir haben wenige Daten für Genotyp 4 bis 6; das ist völlig richtig. Aber es gibt diese Daten, und gerade für den Genotyp 4 haben wir jetzt ausreichend Daten generiert, die sicherlich begründen würden, dass ein Genotyp-4-Patient auch heute schon behandelt werden kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage.

Frau Bickel: Dann habe ich mich jetzt wahrscheinlich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es um die Interferon-freie Therapie. Dazu haben Sie jetzt auch Daten generiert. Das IQWiG hatte diese Daten nicht bewertet. Das IQWiG hat die Interferon-freie Therapie nur für die Subtypen 2 und 3 bewertet. In Deutschland ist ja der Genotyp 1 interessant; der Genotyp 4 bis 6 kommt gar nicht so häufig vor. Mir geht es eigentlich eher um den Genotyp 1. Gibt es zu diesem Daten für die Interferon-freie Therapie? Wenn ja, haben Sie diese jetzt vorgelegt? Ich habe sie nämlich zumindest in der Nutzenbewertung nicht gefunden.

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Die Daten für Genotyp 1 Interferon-frei gibt es. Die haben wir in dem SPARE-Trial vorgelegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Ihre Frage ist nicht beantwortet, oder?

Frau Bickel: Nein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Versuchen Sie es noch einmal, ganz langsam. – Mein Kopf ist ein bisschen zu, weil ich erkältet bin. Das hat aber nichts mit einer Interferon-Therapie zu tun – dabei gibt es ja auch Begleiterscheinungen wie bei einer Grippe –, sondern schlicht und ergreifend mit der Klimaanlage im Flugzeug. Also noch einmal.

Frau Bickel: Mir geht es darum: Gibt es für die Interferon-freie Therapie, also Sofosbuvir mit Ribavirin, Daten für den Genotyp 1? Die Nutzenbewertung des IQWiG beschäftigt sich nur mit den Subtypen 2 und 3, was diese Fragestellung angeht. Gibt es diese Daten?

Die zweite Frage: Ist die Zulassung mittlerweile daraufhin erweitert worden? Wenn ja, haben Sie diese Daten eingereicht?

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Die Zulassung war schon immer in der Fachinformation enthalten. Wir hatten in der Fußnote b immer schon die Option für die Interferon-ungeeigneten Patienten – möglicherweise auch für Patienten, von denen man weiß, dass es bei ihnen negative prädiktive Faktoren aus einer bisherigen Interferon-Therapie gibt – vorgesehen, die Therapie für 24 Wochen Interferon-frei zu machen. Die Daten, die wir generiert haben, haben wir sowohl aus dem SPARE-Trial als auch aus der QUANTUM-Studie erhoben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Ich zitiere einmal aus der Fachinformation unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ bzw. fasse das zusammen:

Das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer wurden nicht bestimmt.

Das sei nicht in Phase-III-Studien untersucht worden und nur für Patienten, für die es keine anderen Möglichkeiten gibt. – Würden Sie das nach wie vor bestätigen? Wissen Sie nichts bzw. nichts Ausreichendes über die optimale Behandlungsdauer und über das Regime?

Frau Dr. Prasad (Gilead Sciences): Die optimale Therapiedauer für die Patienten, die eine Interferon-freie Behandlung brauchen, steht in der Fachinformation. Sie beträgt bis zu 24 Wochen. Ein einziger Punkt betrifft die therapieerfahrenen Patienten: Dazu liegen keine Daten vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Nahnauer: Dort schreiben Sie zwar etwas von 24 Wochen. Gleichwohl schreiben Sie auf Seite 2, dass das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer nicht bestimmt sind. Also ist das für mich etwas Offenes. Das heißt, es sind weder 12 noch 24 Wochen, sondern es könnten auch 48 Wochen oder irgendetwas dazwischen sein. Ich bin auf Seite 2 in der mittleren Spalte, bei der Therapie einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Interferon.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Wenn ich das noch einmal kommentieren dürfte, weil das, wie ich glaube, ein sehr wichtiger Punkt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Aus Sicht der DGVS und auch der DGIM möchte ich es so darstellen: Die Ausrichtungs- und Zulassungsstudien von Sofosbuvir für Genotyp 1 sind zunächst Interferon-basiert. Als diese Triple-Therapie durchgeführt wurde, haben wir robuste Daten für diese zwölf Wochen der Behandlung mit Interferon erhoben. Für die Genotypen 2 und 3 ist ein primär Interferon-freier Ansatz gewählt worden. Es gab also zwei unterschiedliche Strategien. Und vor dem Hintergrund, dass man robuste Interferon-freie Therapien entwickeln wird, hat man jetzt vielleicht nicht zu sehr auf die Sofosbuvir-Ribavirin-Regime abgestellt, von dem man weiß, dass es nicht die optimale Wirksamkeit hat. Wir sind einfach in einer Zeit, in der wir aufgrund der neuen Fortschritte Heilungsra-

ten von 90 Prozent erwarten und das unseren Patienten wirklich anbieten wollen. Man muss also klar sagen: Im Moment sind wir bei den Genotypen 1, 4, 5 und 6 als Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen aus den genannten Gründen sehr zurückhaltend, wenn es darum geht, die Therapie zu empfehlen. Bisher liegen wenige Daten vor. Die Heilungsraten liegen sicherlich nicht bei 90 Prozent, selbst bei 24-wöchiger Therapiedauer.

Wir selbst waren ein bisschen überrascht, wie die Zulassungsbehörden entschieden haben, aber das ist gut nachvollziehbar: Es gibt eben Patienten, die definitiv kein Interferon erhalten können, die eine fortgeschrittene Erkrankung haben und die jetzt auch nicht darauf warten können, was in Zukunft kommt. Obwohl die Daten nicht absolut robust sind, zeigen sie eine Wirksamkeit mit einer Heilungswahrscheinlichkeit, die bei mindestens 50 Prozent, wahrscheinlich eher 70 Prozent liegt. Die Zulassungsbehörden haben darum gesagt: In schwierigen Situationen ist das einsetzbar. – Für uns ist das enorm wichtig, zum Beispiel in der Situation vor Lebertransplantationen, in der man die Patienten stabilisieren kann, die Reinfektion verhindern kann und in der dann schwere, akute Situationen, wie sie zum Beispiel auch nach Transplantationen auftreten können, grundsätzlich behandelbar sind und wir im Label sind. Aber das ist ganz klar im Moment nicht unsere Standardempfehlung für den Genotyp 1.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, Herr Kaiser.

Herr Ermisch: Herr Berg hat die Frage quasi schon beantwortet, wenn ich ihn richtig verstanden habe, indem er sagte, dass Sofosbuvir ohne Interferon aus seiner Sicht nicht die Standardtherapie für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 darstellt, sondern das eben Einzelfälle betrifft, bei denen man nicht warten kann. So kann ich meine Frage zurückziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte kurz darstellen, was Gegenstand der Bewertung des IQWiG zu dieser Fragestellung war. Sie haben ja der Nutzenbewertung entnommen, dass es eine zusätzliche Beauftragung vonseiten des G-BA gab, diese Daten zu bewerten, weil hierfür im Vorfeld keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden ist. Der Vergleich mit Best Supportive Care ist nicht unsere Idee gewesen, sondern den haben Sie im Dossier gemacht. Sie haben Best Supportive Care definiert, und wir haben nichts anderes gemacht, als zu beurteilen, wie Sie die Fragestellung, die Sie selbst aufgebracht haben, untersucht haben.

Ich denke, an dieser Stelle sind zwei Dinge relevant. Das eine ist: Wenn Sie das in Ihrer Fragestellung mit Best Supportive Care vergleichen wollen, dann sollten Sie das auch tun. Das heißt, Sie müssten adressieren, was Best Supportive Care bedeutet, und das mit entsprechenden Daten vergleichen. Selbst wenn Sie sagen, es gebe eine hohe Heilungswahrscheinlichkeit – nur unter der Sofosbuvir-Therapie, aber nicht unter Best Supportive Care –, gibt es, denke ich, nichtdestotrotz die Notwendigkeit, darüber zu informieren, wie es sich möglicherweise mit Nebenwirkungen in diesem Bereich verhält. Ich glaube also, es ist, wenn Sie diese Fragestellung aufbringen, völlig normal, dass Sie die Daten dann auch entsprechend aufbereiten.

Der andere Punkt, der jetzt zum Schluss gerade auch noch einmal sehr deutlich wurde, ist die Frage: Was heißt eigentlich „für Interferon nicht geeignete Patienten“? Herr Berg hat es im Grunde genommen auf den Punkt gebracht: Es gibt eben bestimmte Patientengruppen, hinsichtlich derer man wirklich sagen kann, dass Therapieoptionen ohne Interferon fehlen. Es ist jetzt durch die Zulassung von Sofosbuvir möglicherweise eine Interferon-freie Therapieoption vorhanden. Genau für diese Patientengruppen müsste man dann aber auch schauen, wie die entsprechenden Heilungsraten sind. Wenn

man das in einer Gesamtstudie auch für Patientengruppen macht und zusätzliche Patienten einschließt, die eigentlich für die Behandlung mit Interferon infrage kommen, dann hat man eben keine realistische Einschätzung dessen. Herr Berg hat zum Beispiel gerade von Heilungsraten in Höhe von 40 bis 50 Prozent gesprochen. Ohne dass ich jetzt darstellen möchte, ob das für die Patienten, die Sie erwähnt haben – zum Beispiel Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten –, genau so ist, muss man sich aber doch für die Entscheidung eben genau diese Patienten anschauen. Das – dies nur als Hinweis – ist eben genau das, was wir uns bei der Bewertung dieser Fragestellung auch angeschaut haben, nämlich was für Patienten Sie eigentlich in die Studie eingeschlossen haben. Da waren eben auch Patienten, die eigentlich noch für eine Behandlung mit Interferon infrage gekommen wären. Dann muss man sich eben fragen, ob man die Ergebnisse aus dieser Gesamtstudie so übertragen kann.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sie haben recht an der Stelle mit Best Supportive Care als Komparator. Wir haben ihn uns selbst ausgesucht. Wir hätten ja nicht Placebo nehmen können. Die Patienten werden ja behandelt. Es macht eigentlich keinen Sinn, diese Patienten künstlich in Vergleichsarme einzuschließen, weil sie ja quasi – – Eigentlich ist ja Sofosbuvir bei diesen Patienten Solist, und es gibt gar keinen Komparator. Best Supportive Care ist quasi nur ein Hilfsmittel, um den Anforderungen an die Nutzenbewertung gerecht werden zu können.

Wir haben ja schon aufgezeigt, wie zum Beispiel die Patienten aus der POSITRON-Studie – da waren ja Patienten aus dieser Population enthalten – angesprochen haben. Sie haben die identischen Ansprechraten und identischen Werte generiert wie die Patienten, die für Interferon geeignet waren. Insofern glauben wir, dass man hier schon eine Ableitung für diese Patientenpopulation treffen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe noch zu einem anderen Sachverhalt eine Frage. Mich würde interessieren, warum Sie eigentlich eine einarmige Studie in den Subpopulationen 1, 4, 5 und 6 durchgeführt haben. Die FISSION-Studie ist ja eine randomisierte kontrollierte Studie, aber gleichwohl haben Sie sich bei der NEUTRINO-Studie für ein einarmiges Studiendesign ausgesprochen. Was waren die Beweggründe, wo Sie doch eigentlich eine RCT in einer anderen Subpopulation durchgeführt haben?

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Ich glaube, für diese Entscheidung gibt es mehrere Gründe. Anlass oder Ausgangspunkt für die Phase III waren die Ergebnisse aus dem Phase-II-Programm, wo man diese extremen Effekte gesehen hat, zum Beispiel bei SVR im Genotyp 1 eine Rate von 50 auf 100 Prozent oder beim Genotyp 2 von 70 auf 98 Prozent. Vor diesem Hintergrund fanden natürlich Diskussionen statt mit den Behörden, aber auch mit Experten, wie man jetzt weiter vorgeht, wie man denn jetzt die Phase III bei solchen Effekten gestalten soll. Die Ergebnisse dieser Diskussionen sind einfach am Ende auch nachvollziehbar gewesen. Und zwar hat man sich die Frage gestellt, wie denn eine Vergleichsstudie in Genotyp 1 bei einer Therapie mit 12 Wochen vs. einer – sagen wir einmal – Standardtherapie zu 48 Wochen aufgesetzt und randomisiert verblindet werden soll und zugleich auch die Patienten in einer solchen Studie bleiben; denn wir haben ja ganz eindrücklich bei der der FISSION-Studie – das ist die einzige RCT, die hier vorliegt – gesehen, dass die Patienten – –

Erst einmal musste die Studie offen gestaltet werden, weil man eben einen Interferon-Arm vs. einen Nicht-Interferon-Arm gar nicht verblinden kann, sondern nach der ersten Interferonspritze hätte sich die Studie ja schon entblindet. Deshalb wurde sie offen gestaltet. Wir haben in der Studie deutlich gesehen, dass die Drop-out-Rate hoch war, da die Patienten nicht einmal die erste Interferonspritze angenommen haben, weil sie eigentlich in der Hoffnung in die Studie eingetreten sind, dass sie im So-

fosbuvir-Arm landen, dann aber, als sie festgestellt haben, dass sie da nicht drin sind, sich gesagt haben: Dann kann ich auch wieder aufhören. – So hat also schon diese Studie, obwohl sie nicht über so dramatische Effekte verfügt, gezeigt, wie schwierig es ist, eine randomisierte klinische Studie durchzuführen. Und in der NEUTRINO-Studie würde das jetzt vs. 48 Wochen laufen. Das wurde von den Experten und den Behörden als nicht mehr gangbar angesehen. Hier hätte sich kein Patient gefunden, in eine solche Studie einzusteigen. Das ist der Hintergrund.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, noch eine Nachfrage.

Frau Bickel: Aber im Genotyp 1 ist doch auch Interferon mit Sofosbuvir und Ribavirin gelaufen. Das Argument leuchtet mir noch nicht so ganz ein, weil Sie doch in dem eigentlichen Verumarm auch Interferon haben.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Das ist richtig. Stellen Sie sich vor, Sie würden jetzt in einer solchen Studie als Patient laufen und wären in dem Sofosbuvir-Arm nach 12 Wochen mit der Therapie fertig, auch mit Interferon, während der Vergleichsarm ja bis zur 48. Woche weiterlaufen müsste. Das heißt, bei einer klassischen randomisierten klinischen Studie müssten Sie den 12-Wochen-Patienten weiter NaCl spritzen und einen Mix aus Tabletten geben, sie eben so versorgen, und das, obwohl der 12-Wochen-Patient mit über 90 Prozent schon geheilt ist, während die Standardtherapie im Bestfalle auf eine Heilungsrate von 70 Prozent kommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier, bitte.

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Wenn ich da als ehemaliger Behandler dieser HCV-Patienten noch einmal etwas ergänzen darf. Gerade die Therapiezeitverkürzung ist für die Patienten ein absolut wichtiges Kriterium. Es ist wesentlich für die Patienten, ob sie 48 Wochen behandelt werden oder 12 Wochen. Die Gründe sind schon angeklungen, worauf das Auswirkungen hat. Herr Berg hat es Ihnen schon erläutert. Ich möchte das jetzt nicht noch einmal im Einzelnen aufgreifen, was das für die Patienten bedeutet. Aber die Therapieverkürzung auf 12 Wochen ist zum einen sehr wichtig, und zum anderen hat man auch in den zahlreichen Studien mit Interferon und Ribavirin gesehen, dass viele der durch Interferon bedingten Nebenwirkungen häufig erst nach 24 Wochen auftreten, also nicht gleich zu Beginn der Behandlung. In unserer NEUTRINO-Studie haben wir wiederum gesehen, dass die Nebenwirkungen in diesen 12 Wochen Interferon-Therapie deutlich verträglicher waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Frage an Herrn Grandt. Herr Grandt, in der Stellungnahme der AkdÄ wird unter dem Oberbegriff „nicht-adjustierte indirekte Vergleiche“ zu einarmigen Studien mit historischen Kontrollen von Ihnen ausgeführt, „für Interferon-freie Behandlungsregime“ könnten „einarmige Studien mit historischen Kontrollen ... adäquat sein“. Da kommen dann die üblichen Argumente: Patientenakzeptanz für Interferon fraglich, SVR-Raten der zVTs durch RCTs belegt, hohe SVR-Raten von Sofosbuvir. Sie sehen auch das Verzerrungspotenzial durch die Begrenzung auf RTCs bei der Studienauswahl für historische Kontrollen durch den pU als vernachlässigbar an. Dann spricht sich die AkdÄ aber bezüglich Genotyp 1 für keinen Beleg für einen Zusatznutzen aufgrund fehlender direkt vergleichender RCTs aus. Könnten Sie mir einmal erklären, wie das konkret zusammenpasst? – Danach habe ich Herrn Berg und Frau Zentner. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Es ist so, dass die FDA in ihrer *Guidance for Industry* „Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment“ einarmige Studien mit historischen Kontrollen sowohl für Interferon-freie als auch für Interferon enthaltende DAA-Regime empfiehlt. Das heißt also, die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Studie steht in Überein-

stimmung mit den Anforderungen der FDA, aber nicht in Übereinstimmung mit den methodischen Anforderungen des IQWiG. Wir haben uns dazu natürlich auch Gedanken gemacht. Wir sehen eben, wie Sie das richtig zusammengefasst haben, tatsächlich im Falle der Behandlung der chronischen Hepatitis C mit einem Interferon-freien Behandlungsregime, dass es schon akzeptabel ist, einarmige Studien mit historischen Kontrollen durchzuführen. Die Gründe dafür sind relativ einfach; sie wurden auch schon genannt. Der Patient wird nicht bereit sein, sich auf Interferon randomisieren zu lassen, wenn eine Interferon-freie Behandlung möglich ist. Die SVR-Raten für die Interferon-haltige Therapie sind auch durch zahlreiche Studien gut und stabil dokumentiert, sodass man tatsächlich einen validen Vergleich hat. Und es ist so, dass man aufgrund der Voruntersuchungen doch erwarten darf, dass es um wirklich wesentlich bessere therapeutische Ergebnisse geht, was dafür spricht, dass es, wie wir sagen, im Falle der Untersuchungen von Interferon-freien Regimen akzeptabel ist, diese einarmigen Studien zu machen.

Das ist natürlich ein bisschen schwieriger, wenn man Interferon-haltige Regime untersucht. Genau da ist es so, dass man eben nicht mehr sagen kann, der Patient lässt sich nicht auf Interferon randomisieren, wenn beide Studienarme Interferon enthalten. Natürlich ist die Therapiedauer dabei ein Faktor, aber wenn es wirklich so ist, dass ein so dramatischer Unterschied im Ergebnis zu erwarten ist, dann würde ja auch die Power-Kalkulation dazu führen, dass man mit einer relativ kleinen Studie in einem RCT dieses auch valide zeigen könnte. Damit wäre die ganze Diskussion gewissermaßen erledigt. Deswegen haben wir uns entschlossen, zu sagen: Für Interferon-freie Therapieregime ja, aber für Interferon-haltige Therapieregime nein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grandt. – Herr Professor Berg, Frau Zentner, Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Ich denke, man kann hier schon den Finger in die Wunde legen, dass bei diesem Punkt keine kontrollierte Studie durchgeführt wurde. Ich möchte vielleicht noch einmal – wir sehen, wenn man so will, auch darin, wie man damit umgeht, ein gewisses Problem – folgende Gedanken hereingeben: Was passiert, wenn man wirklich eine neuartige Therapieoption hat, die in Phase-II-Studien solche Effektivität zeigt, dass man tatsächlich sagt, wir sind in einer anderen Dimension, in einer anderen Welt, und können eigentlich den Patienten den Standard nicht mehr gut anbieten? Wenn der Standard tatsächlich 48 Wochen Interferon bedeutet und man wirklich weiß, was 48 Wochen Interferon für einen Patienten bedeuten, dann weiß man, dass das etwas ist. Wir wissen: Je kürzer, umso eher geht es noch. Das heißt, zu 24 Wochen beim Typ 2 oder 3 sagt man vielleicht noch: Gut, das ist noch irgendwo hinnehmbar. – Aber da befindet man sich sozusagen in einem Konfliktfeld.

Der Punkt ist dann: Sind denn die Daten, die man aus Phase II hat, wirklich robust zu belegen? Also, wenn da plötzlich steht: 90 Prozent, 100 Prozent Heilungsraten, dann ist das ja etwas, was man in der Medizin nicht glaubt. Ich finde, die entscheidende Frage ist dann: Ist die einarmige Studie wirklich so gut gemacht und spiegelt auch genau das wider, was wir in der Versorgungsrealität an Patienten sehen, sodass wir sagen: „Gut, wir glauben dieser einarmigen Studie; sie bestätigt die Phase II mit 90 Prozent Heilung“? Wir reden ja nicht von einem weichen Endpunkt, sondern die Viren sind wirklich weg. Es ist eine Eradikation. In dem Punkt würde ich sagen: Es ist sicherlich eine Kritik, dass wir keine randomisierte Studie haben. Aber ich glaube, man kann die 90 Prozent einfach einmal als Endpunkt akzeptieren. Die Studie ist robust dafür, und das ist ein Quantensprung bei einer 12-Wochen-Therapie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Berg. – Frau Zentner, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Zentner: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sozusagen noch einmal ganz an den Anfang zurück, zur Diagnose der Hepatitis C: Können Sie mir Zahlen nennen, wie viele Patienten sich, wenn die chronische Hepatitis C diagnostiziert wird, in welchen Stadien befinden, also welche Anteile Stadien der Fibrose, der Leberzirrhose haben? – Gegebenenfalls würde ich noch eine zweite Frage anschließen.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Kurz zu den Fibrosestadien, zu den Schweregraden der Ausprägung der chronischen Lebererkrankung: Diese führt zu Bindegewebsbildung, und das Endstadium ist die sogenannte Narbenleber, die Leberzirrhose; das nennt man das Stadium 4. Stadium 0 wäre nichts, Stadium 1 ist wenig, Stadium 2 ist moderat, Stadium 3 ist der Übergang in Zirrhose und Stadium 4 ist die Zirrhose. Wenn Sie durch die Bevölkerung gehen, wird sich das so ganz grob wahrscheinlich in Viertel aufteilen, das heißt, Sie haben etwas mehr als die Hälfte, die in dem Bereich 0 bis 2 liegt, und dann ein Drittel, das im Stadium 3 bis 4 liegt. So würde ich es schätzen. Ich muss aber sagen, dass das Schätzungen sind. Erneut gibt es hier Daten aus der Versorgungsforschung. Wir haben die Daten aus den klinischen Studien, wobei in die klinischen Studien häufig natürlich etwas weniger Patienten mit Zirrhose eingeschlossen sind, sodass in den klinischen Studien meist der Anteil von Patienten im Stadium 3 oder 4 bei 20 Prozent lag. In der Realität könnte der, glaube ich, etwas höher liegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Zentner?

Frau Dr. Zentner: Ich habe dazu eine Nachfrage, auch im Anschluss an die Beschreibung von Frau Forestier zu dem Vorteil, den Patienten durch die Verkürzung der Therapiedauer empfinden. Ich nehme an, dass Patienten das vor allem als Vorteil empfinden, weil sie ja schlussendlich einen Erfolg der Therapie erwarten. Jetzt kommen wir wahrscheinlich zu diesem grundlegenden Komplex: Heilung oder nicht Heilung? Deshalb war es für mich noch einmal wichtig, inwieweit dieser Begriff in dieser Situation, wie Sie sie jetzt gerade beschrieben haben, Herr Berg, passend ist. Wenn ich davon ausgehe, dass sich ein Drittel der Patienten im Grunde schon in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium befindet, das gegebenenfalls auch nicht mehr reversibel ist, würde ich gerne noch einmal die Stellungnehmenden dazu hören, wie damit umzugehen ist.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich möchte etwas zu der Therapiedauer sagen. Es ist so – das ist, glaube ich, ja auch gut dokumentiert und bekannt –, dass Interferon erhebliche Nebenwirkungen hat. Diese sind zwar individuell etwas unterschiedlich, aber da geht kein Patient durch, der sagt: Das habe ich jetzt aber eigentlich gar nicht gespürt. – Diese Nebenwirkungen, die zu Therapiebeginn bestehen, müssen sich nicht die ganze Therapiedauer fortsetzen. Es gibt also einige Nebenwirkungen, die im Laufe der Zeit nachlassen. Es gibt aber andere Nebenwirkungen, die erst im Laufe der Zeit auftreten.

Die Nebenwirkungen, die im Laufe der Zeit auftreten, führen dann häufig dazu, dass die Patienten die Therapie nicht fortsetzen oder zu Ende bringen können, sodass die Therapiedauer nicht primär eine Frage des Erreichens des therapeutischen Erfolges, also der SVR, ist, sondern vor allem eine Frage des Erduldens der Nebenwirkungen, die durch die Therapie bedingt sind. Es gibt Patienten, die während der gesamten Therapiedauer praktisch nicht arbeiten können. Das macht dann schon einen relativ großen Unterschied, ob sie 24 Wochen oder 48 Wochen lang nicht arbeiten können. Das sind auch soziale Aspekte. Kann ich es mir überhaupt leisten, jetzt diese Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen? Was bedeutet das für mich in meinem beruflichen Umfeld? Das sind ganz wichtige Faktoren. Also, die Therapiedauer ist für die Patienten ein ganz relevanter Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie hatten das in Ihrer Stellungnahme, wenn ich das richtig gesehen habe, damit umschrieben, dass Sie gesagt haben, dass hier durch die Verkürzung der Therapiedauer

möglicherweise keine höhere Heilungsrate impliziert ist, aber Schadensaspekte minimiert würden. So war es, glaube ich, wörtlich formuliert. Sie merken, ich habe das – wie üblich – auswendig gelernt, Herr Professor Grandt. – Herr Berg, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Ich möchte noch einmal zur Relevanz der sogenannten SVR, also der Eradikation der Hepatitis-C-Viren, Stellung nehmen. In der Tat ist es so, dass die Folgen der chronischen Hepatitis C, weil sie so langsam und schleichend verläuft, nicht nur in Europa, sondern auch in anderen Teilen der Welt ein wenig unterschätzt wurden, obwohl man schon immer wusste, dass Hepatitis C eine Hauptindikation für Lebertransplantationen, hepatozelluläres Karzinom und dergleichen war. Trotzdem hat man – sagen wir einmal – kein enormes politisches Interesse für diese Krankheit entwickelt. Ich glaube, das ändert sich jetzt ein wenig. Die epidemiologischen Daten zeigen, dass in den USA Hepatitis-C-Virusinfektionen-assoziierte Sterblichkeitsraten inzwischen die von HIV überschritten haben. In den USA kommt jetzt ein sehr klarer Aktionsplan, um diese Epidemiologie in den Griff zu bekommen. In Deutschland, in Europa sind im Jahr 2010 knapp 60.000 Patienten an Hepatitis C gestorben. Im Vergleich dazu: 8.000 Patienten an HIV und ungefähr 20.000 an Hepatitis B. Man sieht also die Problematik zunehmend.

Es ist natürlich unheimlich schwierig, bei chronisch verlaufenden Erkrankungen im Rahmen einer einjährigen Studie Effekte auf Mortalität abzubilden, eine Heilung; das ist nicht machbar. Das heißt, man kann sich nur den Langzeitverlaufstudien widmen oder Modellen, die auch in der Gesundheitsbewertung gut etabliert sind. Hier ist gut gezeigt, dass das Erreichen der Eradikation insbesondere bei den Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wirklich die Prognose absolut verändert, also sie werden nicht transplantiert, haben deutlich seltener ein hepatozelluläres Karzinom, dekomensieren nicht mit ihrer Erkrankung bis hin zur Reversibilität der Hepatitis-C-Virus-induzierten Zirrhose in Frühstadien.

Es ist richtig, dass, wenn erst einmal eine Zirrhose eingetreten ist, nicht jede Zirrhose wirklich reversibel ist und Patienten Endpunkte erreichen können, obwohl man die Virusinfektion eradiziert hat, und das ist vor allem die Entwicklung des Karzinoms. Wir sehen dann keine Dekompensationen mehr. Die Zirrhose bleibt dann sozusagen stationär, aber das Risiko eines Karzinoms ist nicht komplett null. Man sieht, dass es deutlich reduziert wird, aber die Patienten brauchen weiterhin eine Langzeitüberwachung – eindeutig ein Argument dafür, eben nicht zu warten, bis die Zirrhose eintritt, sondern davor zu behandeln, weil man dann die Fibrose in der Mehrzahl der Fälle wieder zurückdrängen kann und die Patienten zum Teil auch wieder mehr oder weniger normales Lebergewebe entwickeln können.

Die Effekte der Therapie auf die Langzeitfolgen der Hepatitis C sind mit entsprechenden in der Gesundheitsforschung etablierten Modellierungen, glaube ich, sehr gut abgebildet und zeigen deutliche Effekte bis hin zu dramatischen Effekten, die aber auch sehr mit der Therapierate zusammenhängen; das ist ganz klar. Wenn Sie nur 1 Prozent aller Infizierten behandeln, dann werden Sie die populationsbasierte Sterblichkeit und Morbidität in der Gesellschaft nicht ändern. Vielmehr müssen Sie auch genügend Patienten finden und behandeln, um die Folgen der Hepatitis C global bevölkerungsbasiert reduzieren zu können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Berg. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte noch einige Punkte kurz zur Klarstellung aufgreifen. – SVR: Der Zusatznutzen, den wir festgestellt haben, ist auf Basis des SVR. Ich glaube, da gibt es teilweise auch ein Missverständnis. Da mag es im Detail tatsächlich unterschiedliche Auffassungen über Validität für bestimmte Folgekomplikationsarten geben, aber der Zusatznutzen, den wir festgestellt haben, ist auf Basis des SVR und auf nichts anderem.

Therapiedauer: Selbstverständlich ist eine Verkürzung der Therapiedauer besser, weil man damit weniger Schaden hat und ein mindestens gleichwertiges Ergebnis erreicht. Das genau muss man sich eben anschauen, muss man untersuchen. Sie haben bei einer Untersuchung von Therapien unterschiedlicher Dauer – in diesem Fall 12 vs. 24 Wochen – das Problem, dass Sie unerwünschte Ereignisse, die nichts mit der Therapie zu tun haben, in der Therapie, die länger dauert, miterfassen, in der anderen Therapie nicht. Sie müssen sich bewusst sein – das wissen Sie auch –, dass Sie in einer Studie nicht nur Nebenwirkungen erfassen, sondern dass Sie alle unerwünschten Ereignisse erfassen. Diese unerwünschten Ereignisse können Nebenwirkungen sein, müssen es aber nicht sein; sie können auch Folgen der Erkrankung sein, Befindlichkeitsstörungen oder was auch immer. Das heißt, Sie stehen vor dem methodischen Problem, wenn Sie unterschiedlich lange beobachten, dass Sie eigentlich keine klare Aussage darüber machen können, ob es wirklich einen Nebenwirkungsunterschied gibt; aber das ist ja das Ziel, das will man dabei feststellen.

In der Onkologie steht der G-BA ganz häufig vor diesem Problem, interessanterweise genau in der umgekehrten Situation, nämlich dass die neue Therapie länger beobachtet wird. Dabei ist dann selbstverständlich ganz häufig von Stellungnehmenden, auch innerhalb des G-BA und in der Bewertung des IQWiG gesagt worden: Man muss sich überlegen, wie man mit dieser längeren Therapiedauer umgeht. Man kann ja nicht zum Nachteil des neuen Präparats sagen, dass dabei mehr Nebenwirkungen auftreten, denn das ist möglicherweise nur deshalb der Fall gewesen, weil länger behandelt worden ist, und zwar auch deswegen, weil dann andere Ereignisse mit beobachtet worden sind, die gar nichts mit der Therapie zu tun hatten, sondern eben mit dem, was ich eben erwähnt habe, nämlich mit Folgekomplikationen der Erkrankung oder mit anderen unerwünschten Ereignissen.

Nichts anderes, denke ich, ist hier auch Gegenstand unserer Überlegungen und sollte idealerweise, auch wenn man das jetzt nicht mehr retten kann, in zukünftigen Studien durch eine einfach zu gewährleistende, identische Beobachtungsdauer, was die unerwünschten Ereignisse angeht, durchgeführt werden. Das spricht auch nicht dagegen, dass man das macht, was auch die Zulassungsbehörden fordern, also vier Wochen nach dem Ende der Behandlung eine solche Beobachtung und einen Vergleich durchzuführen. Aber selbstverständlich können Sie das dann auch noch die anderen zwölf Wochen lang weiter nachbeobachten. Dann hätten Sie eine verzerrungsfreie Analyse. Das ist einfach der Gegenstand des Punktes, den wir an dieser Stelle nennen möchten.

Bei dem Punkt der Akzeptanz von indirekten Vergleichen, Herr Grandt, gibt es, glaube ich, auch ein Missverständnis. Es geht nicht darum, dass wir sie nicht akzeptieren; vielmehr haben wir uns ja die Analysen genau angeschaut. Nur ist im Dossier schon eine Basisvoraussetzung nicht gegeben, nämlich systematisch die Evidenz zusammenzutragen, die man sowohl für die Intervention als auch für den Vergleich hat. Das Argument war: Es treten zu viele Treffer auf. Das kann kein Argument sein. Es kann kein Argument sein, zu sagen „Unsere Recherche war irgendwie zu groß, und deswegen schauen wir uns die anderen Studien nicht an“, insbesondere dann nicht, wenn man bei den Recherchen zur Dreifachtherapie eben nicht bei 30.000 Treffern, wie der Hersteller behauptet, sondern bei etwa 2.000 Treffern landet. Das ist selbstverständlich durchzusehen. Aus diesem Grunde ist es ein relevanter Punkt, dass in diesem Dossier eben eine nicht systematische Zusammenstellung der Ergebnisse zur Vergleichstherapie vorliegt.

Auch in den Stellungnahmen, in denen gesagt wurde, das sei möglicherweise kein Problem, sehe ich jedes Mal nur das Wort „möglicherweise“, aber keine Evidenz. Ich sehe also keine Darstellung dessen, dass sich die Patienten tatsächlich nicht wesentlich unterscheiden. Wenn gesagt wird „Bestimmte Patienten gehen nicht in randomisierte Studien, und deswegen können wir keine randomisierte Studie durchführen“, dann sagt man: Das sind andere Patienten, die in eine einarmige Studie gehen.

Dadurch, dass Sie zum einen einarmige Studien nehmen, in der bestimmte Patienten enthalten sind, und in der Vergleichsgruppe solche Studien nicht nehmen, haben Sie eine Verzerrung eingebaut.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Grandt, sofort dazu, und dann Frau Forestier.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich würde hinterher vielleicht noch etwas zur SVR sagen, jetzt aber nur zu dem Punkt der Verzerrung: Formal haben Sie natürlich recht, Herr Kaiser. Es ist eine Verzerrung, wenn man das unterschiedlich auswählt. Jetzt muss man sich das aber noch einmal anschauen: Bei den eingeschlossenen RCTs wurde jeweils nur ein Arm betrachtet. Das heißt, für den indirekten Vergleich gibt es damit keine höhere Evidenz als bei einarmigen Studien. Insofern fällt die höhere Evidenz von RCTs damit eigentlich weg, und die eingeschlossenen Patienten sind eigentlich mit denen in einarmigen Studien vergleichbar. Deshalb sagen wir: Das Verzerrungspotenzial, das dadurch entsteht, ist vernachlässigbar.

Dann haben Sie gesagt, das sei unvollständig; dass man nicht alle Studien berücksichtigt habe, könne man nicht damit begründen, dass es so viele Studien seien. Wir würden Ihnen recht geben, dass das formal korrekt ist. Aber wenn man sich die Menge der Daten und die Stabilität der Ergebnisse gerade bezüglich SVR in den unterschiedlichen Therapieregimen anschaut, dann kann man sagen: Wir dürfen schon davon ausgehen, dass das, was dort aufgenommen wurde, tatsächlich auch ziemlich präzise die Realität widerspiegelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grandt. – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich stelle es noch einmal dar. Es geht nicht darum, dass die Evidenz aus einem einzelnen Arm einer RCT vom Evidenzniveau her eine andere wäre – das ist klar –, sondern es geht darum, dass das möglicherweise andere Patienten sind. Es wird die Behauptung aufgestellt, dass Patienten, die in einarmige Studien gehen, gegebenenfalls nicht in RCTs gehen. Das sind also möglicherweise andere Patienten. Ich denke, man sollte nicht behaupten, dass die identisch sind, sondern man sollte das untersuchen.

Nur ein Hinweis, weil Sie sagen, dass seien konsistente Ergebnisse: Der Hersteller hat für den Bereich der HIV-infizierten Patienten jetzt noch einmal Daten nachgereicht, und allein innerhalb der Vergleichsgruppe bewegt sich die Heterogenität der SVR-Ergebnisse in einem solchen Ausmaß, dass der Hersteller selbst einen dramatischen Effekt sieht, nämlich einen Faktor von 2. Das heißt, das ist nicht so homogen. Man muss es sich einfach anschauen. Das heißt ja nicht, dass man dann keinen Zusatznutzen ableiten kann, sondern das bedeutet schlicht und einfach, alle Daten vorzulegen und alle Daten zu analysieren. Dann kann man auch eine entsprechende Schlussfolgerung treffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Kandlbinder, Sie hatten, glaube ich, statt Frau Forestier das Wort erbeten; danach Frau Bickel.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Ich wollte etwas zu ein paar Aspekten sagen. Erstens, Herr Kaiser, zum SVR und zum Zusatznutzen: Von unserer Seite ist Kritik daran jedenfalls nicht angekommen. Wir haben schon gesehen, dass Sie einen Zusatznutzen abgeleitet haben. Was wir aber auch sehen und was natürlich aus Ihrer Bewertung deutlich wird, ist, dass SVR selbst nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird und Sie das deshalb nicht quantifizieren. Wir glauben eben, dass man die Daten sehr wohl quantifizieren kann, weil die Daten, wenn SVR wirklich als patientenrelevant angesehen wird, vorliegen. Die SVR-Werte sind ja gegenüber den Standardtherapien eindrucksvoll. Dies nur zu diesem Aspekt.

Hinsichtlich der indirekten Vergleiche kann man sicherlich Kritik annehmen, und man kann Dinge sicherlich auch besser machen. Fakt ist aber, denke ich, dass diese Vergleichswerte hinlänglich bekannt sind. Von Ärzten und Patienten werden bezüglich der Vergleichstherapien keine großen Überraschungen mehr erwartet. Was wir geliefert haben, sind sehr robuste Vergleiche, robust auch deshalb, weil die Vergleichswerte ja nun aus verschiedenen Studien stammen. Wir hatten 28 RCTs verwendet. Sie haben recht: Die RCTs haben hierfür nicht unbedingt den ausschlaggebenden Wert. Einen positiven Wert haben sie aber, und zwar sind diese Studien sehr gut beobachtet, was normalerweise dazu führt, dass auch die Compliance in diesen Studien hoch ist. Man sieht auch, dass wir sozusagen sehr konservative Vergleichswerte angenommen haben und insofern eigentlich Vergleichswerte gegen Sofosbuvir definiert haben. Das heißt also, diese gewisse Toleranzgrenze, von der ich eingangs sprach und die man bei indirekten Vergleichen immer annehmen muss, haben wir eigentlich zu unseren Ungunsten definiert. Auch wenn wir Ihre Kritik jetzt angenommen haben und diese Studien überprüft haben, sehen wir eigentlich keine Veränderung bei den Werten. Wir sehen sogar eine Verbesserung in Bezug auf Sofosbuvir. Das heißt, Sofosbuvir würde nach Aufnahme Ihrer Kritik sogar besser dastehen.

Trotzdem bleibt bei indirekten Vergleichen immer das gleiche Problem: Es sind eben keine direkten vergleichenden Studien, und es gibt ein gewisses Potenzial dafür, dass die Werte verzerrt sind. Trotzdem sind die Effekte aus unserer Sicht so groß, dass trotz Inkaufnahme dieses Potenzials eine ergebnissichere Ableitung des Zusatznutzens vorgenommen werden kann.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das Risiko eines Relapses bei einer Sofosbuvir-Therapie ein? Sind in der Praxis schon solche Fälle aufgetreten? Ich weiß natürlich, dass das Produkt noch nicht lange auf dem Markt ist, aber vielleicht kann man dazu etwas sagen.

Herr Dr. Mauss (bng): In Bezug auf Sofosbuvir ist das relativ einfach: Mehr oder weniger alle Patienten sprechen darauf an, und dies mit ganz, ganz wenigen Ausnahmen, die im Bereich von weniger als 1 Prozent liegen. Das heißt, dass alle, die nicht 100 Prozent Therapie erreichen, Relapser sind. Das heißt, beim Genotyp 1 gibt es im Durchschnitt ohne Zirrhose einen Relapse-Anteil von 10 Prozent, mit Zirrhose von 20 Prozent. Das Identische gilt dann auch für die Ribavirin-Sofosbuvir-Kombinationen. Das heißt, man muss einfach im Kopf haben: Alle unter 100 Prozent sind Relapse-Patienten.

Zur Frage nach der Praxis: Es ist schon ein großer Unterschied, ob Sofosbuvir auf dem Markt ist oder nicht, weil das auch die Brücke in die Zukunft ist. Das wird auch der Kombinationspartner für viele nicht Interferon-freie Therapien sein, die deutlich besser als Sofosbuvir und Ribavirin wirken, ob es jetzt um Daclatasvir, Ledipasvir oder Simeprevir geht. Das heißt, für uns ist diese Substanz auch in der Praxis wichtig, weil sie ein Backbone werden wird. Es gibt andere Firmen wie AbbVie, die das Präparat nicht nötig haben; aber viele haben es nötig. Dadurch wird halt einfach die Therapiebreite für alle Patienten vorhanden sein. Es wird nicht mehr vom Genotyp abhängig sein, die Nebenwirkungen werden gering sein, und dadurch kann man alle Patienten therapieren. Das ist natürlich finanziell eine Bedrohung für das System – das verstehe ich, weil die Preise nicht niedrig sind –, aber wenn man zugleich als Arzt fast alle Patienten innerhalb von zwölf Wochen weitgehend nebenwirkungsfrei behandeln kann, dann ist das, worüber wir heute reden, eine Übergangstherapie. Das, was wir heute besprechen, ist also eine Therapie, die nächstes Jahr im Prinzip ad acta gelegt sein wird. Das ist für mich als Praktiker jetzt ein bisschen komisch an dieser Diskussion, weil ich denke: Wir streiten jetzt

sehr über eine Sache, die eigentlich mit Interferon schon veraltet wirkt und mit Ribavirin in vielen Fällen nicht optimal ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner, bitte.

Frau Dr. Zentner: Ich habe dazu eine direkte Verständnisfrage. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, dann sagen Sie, dass Non-Responder mit Relapsen gleichzusetzen sind. Ist das so zu verstehen?

Herr Dr. Mauss (bng): Nein, überhaupt nicht. Es gibt Patienten, die unter Sofosbuvir einen Relapse erleiden. Die Frage war: Wie viele sind das? Spielt das in der Praxis eine Rolle? – Das spielt eine Rolle. Das sind nennenswerte Patientenzahlen. Es gibt aber so gut wie keine Non-Responder bzw. Partial-Responder mehr. Das heißt, die Patienten sprechen auf die Therapie an, sodass auch darüber diskutiert wurde, ob man überhaupt noch so ein enges Monitoring braucht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner, noch einmal.

Frau Dr. Zentner: Ich habe dazu noch eine kurze Nachfrage: Gibt es in irgendeiner Form Daten zur Relapse-Nachtherapie?

Herr Dr. Mauss (bng): Ein Relapse ist ja so definiert, dass eine Nachtherapie auftritt. Relapse-Patienten sind also die Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben und dann einen Rückfall erleiden, während die Patienten, die auf eine Therapie nicht ansprechen, Non-Responder sind. Die kann man dann auch noch ausdifferenzieren, aber das ist hier nicht wichtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Professor Sarrazin.

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGIM): Vielleicht darf ich versuchen, das noch einmal etwas klarer zu machen. Ich bin nicht ganz sicher, ob Sie schon richtig verstanden haben, was bei der Therapie passiert, weil das ja aus historischen Gründen bisher anders war. Mit Telaprevir und Boceprevir hat es durchaus unterschiedliche Fälle des Ansprechens gegeben. Wenn die Viruslast anfangs hoch gewesen ist, dann konnte sie entweder nie negativ werden, oder sie wurde negativ – war also im Blut nicht nachweisbar –, aber noch während der Therapie wurde sie wieder positiv. Es gab auch den Fall, dass die Viruslast während der gesamten Therapie negativ blieb, aber dann, wenn man die Medikamente abgesetzt hat, wieder positiv wurde. Genau diese verschiedenen Möglichkeiten des Verlaufs der Viruslast haben sich jetzt geändert. Mit Sofosbuvir wird die Viruslast ausnahmslos aller Patienten während der Therapie negativ – wir haben noch keinen gesehen, der nicht unter die Nachweisgrenze gefallen wäre –, und es gibt bisher keinen einzigen Patienten, der während der Therapie einen Durchbruch gehabt hätte, wenn er die Medikamente weiter eingenommen hat. Es gibt zwei, drei Einzelfälle, in denen kein Medikament mehr im Blut nachweisbar war; der Patient hatte es also nicht eingenommen. Aber das Blut aller, die ihre Medikamente durchgehend nehmen, bleibt virusnegativ, und zwar bis zum Ende der Therapie.

Die einzige Möglichkeit des Versagens der Therapie – egal, wie man das jetzt nennt, von mir aus „Non-Response“, auch wenn es kein echter Non-Response ist, weil die Viruslast ja erst einmal negativ wurde – besteht bei Patienten, bei denen das Virus danach wiederkam, also offensichtlich doch überlebt hatte, aber unterhalb der Nachweisbarkeit eines Assays im Blut. Ich hoffe, es war so jetzt verständlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Vielleicht noch einmal kurz zur Erklärung: Die Patienten, die unter der Therapie SVR erreichen, kann man bezüglich der Virusreplikation als geheilt betrachten. Das heißt also, das ist eine stabile Gruppe, die man betrachten kann. Sustained Virological Response bedeutet Heilung, und die anderen sind Relapse-Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier.

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Noch einmal zu dem Thema, das Herr Grandt angesprochen hat: Wir haben jetzt auch Daten, weil ja eine Diskussion darüber herrschte, dass bislang immer SVR-24 als Definition einer Heilung für die Patienten galt. Jetzt sind wir aufgrund dieser verkürzten Zeiten eben bei SVR-12. Natürlich war dabei auch immer die Frage: Wie robust sind denn diese Daten? Wir haben jetzt aus unseren Registrierungsstudien Follow-up-Daten generiert, anhand derer man auch gesehen hat: Die bleiben auch im Langzeitverlauf, also zwei Jahre nach dem Therapieende, stabil. SVR-12 unterscheidet sich dann nicht von SVR-24 oder auch SVR-48.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Herr Berg, bitte.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Es ist vielleicht noch nicht ganz klar herausgekommen, welche Vergleichstherapien es gibt und was die aktuellen Empfehlungen sind, die die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen für die Therapie gibt. Wir haben ja davon gesprochen, ob man in der Phase, in der es eine ganz neuartige und besser verträgliche Therapie gibt, wirklich noch randomisieren kann. Seit der Zulassung der Sofosbuvir-haltigen Triple-Therapie haben eigentlich alle Fachgesellschaften in der gesamten Welt, nicht nur in Deutschland, die bisherige Standardtherapie nicht mehr empfohlen. Wir empfehlen also nicht mehr die Triple-Therapien mit Proteasemodulatoren, und zwar aufgrund einer längeren Therapiedauer, einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate und einer eben nicht besseren Wirksamkeit, obwohl wir wissen, dass die Effektivität in bestimmten Gruppen wahrscheinlich ähnlich sein könnte, wenn man die sehr einfach zu heilenden Patienten nimmt. Aber in der Gesamtdatenlage sieht man auch in dieser Hinsicht einen klaren Unterschied. Weltweit kommt die standardmäßige Vergleichstherapie also nicht mehr zum Einsatz.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Berg. – Herr Christensen, bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Sehr geehrter Herr Hecken, danke, dass Sie mir noch einmal kurz die Gelegenheit geben, hier auch für die dagnä Stellung zu nehmen. Ich würde gerne noch einen Beitrag aus praktischer Sicht leisten, und zwar zu einem Punkt, den wir heute bis jetzt, glaube ich, noch nicht besprochen haben, nämlich in Bezug auf die HIV-koinfizierten Patienten. Das ist sicherlich nicht der überwiegende Teil der Hepatitis-C-Infizierten, aber er macht doch einen signifikanten Anteil aus, insbesondere unter den Neudiagnosen. Wir haben diese Patienten im Gegensatz zu den Hepatitis-C-Monoinfizierten über viele Jahre hinweg mit schlechterem Ansprechen länger behandeln müssen, und glücklicherweise hat sich das jetzt eben durch die neuen, direkt antiviral wirksamen Substanzen wie insbesondere Sofosbuvir durchaus geändert.

Der Punkt, den ich machen möchte, betrifft Wechselwirkungen. Vielleicht muss man sich noch einmal vor Augen führen, dass eine Hepatitis-C-Therapie bei diesen Patienten, die viele Tabletten einnehmen müssen, bisher unglaublich kompliziert gewesen ist. Für uns ist das Ganze jetzt mit Sofosbuvir, das einfach keine Wechselwirkung mit den antiretroviral wirksamen Substanzen hat, sehr viel einfacher geworden, und die Hepatitis-C-Therapie bei den HIV-koinfizierten Patienten hat sich dadurch deutlich erleichtert, was aus meiner Sicht als Praktiker einfach ein extrem wichtiger Punkt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Weitere Fragen oder Anmerkungen sehe ich nicht. Ich glaube, wir haben die wichtigen und zentralen Punkte jetzt auch hinlänglich von oben nach unten und von hinten nach vorne diskutiert. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, das Ganze aus seiner Sicht kurz zusammenzufassen und Bezug auf das zu nehmen, was diskutiert worden ist. Dann können wir die Anhörung beenden. – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Vielen Dank für die Fragen, die gestellt worden sind. Ich glaube, wir können aus dieser Anhörung heute sehr viel mitnehmen. Ich möchte es gerne so zusammenfassen, dass wir, wie ich glaube, mit Sofosbuvir im Bereich der Hepatitis-C-Behandlung jetzt wirklich einen absoluten Durchbruch haben. In Kombination mit weiteren Substanzen wird sich das noch weiter verbessern, aber der Paradigmenwechsel ist seit Einführung des Produktes schon gestaltet. Wir bringen vier große, erhebliche Verbesserungen mit: nicht nur die Verkürzung der Therapiezeit, sondern eben auch die erheblich höheren Ansprechraten und dies bei praktisch keinen zusätzlichen Nebenwirkungen und auch noch Interferon-frei, wenn denn nötig und sinnvoll. Das sind, glaube ich, doch erhebliche Verbesserungen, die hier angebracht werden können.

Vor diesem Hintergrund hat sich auch das Studienportfolio des Produkts verändert. Insofern haben wir in unserem Dossier die aus unserer Sicht bestmögliche Evidenz vorgelegt. Wir können leider keine klassischen RCTs mehr vorlegen. Heute würde keine Ethikkommission mehr eine solche Studie zulassen, und vermutlich würde man auch keine Patienten finden, die sich in solche Studien einschreiben würden. Insofern ist das das Beste, was wir haben. Ich glaube, die Daten, die wir vorgelegt haben, sind eindeutig, sodass eine Nutzenbewertung und auch eine Quantifizierung gestaltet werden können, trotz den Kritiken an den indirekten Vergleichen, die man aber bei praktisch allen indirekten Vergleichen finden kann; da gibt es eine gewisse Unsicherheit. Aber aufgrund der hohen Effekte glauben wir, dass die Quantifizierung bei einer solchen Innovation, wie wir sie heute besprochen haben, absolut möglich und sinnvoll ist.

Insofern ist unsere Bitte an den G-BA, jetzt eine Werteentscheidung bezüglich dieser Dramatik zu fällen, die wir in unserem Dossier und auch in unserer Stellungnahme letztlich nur mathematisch-statistisch bearbeitet haben. Ich glaube aber, es sind heute viele Punkte eingebracht worden, die gezeigt haben, dass das, was mit Sofosbuvir jetzt möglich geworden ist, für die Versorgungsrealität hochrelevant ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Kandlbinder. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich danke für den Umstand, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben und uns auch den einen oder anderen neuen Einblick gegeben haben.

Wir werden jetzt auf Basis insbesondere des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der heutigen Argumentation zu entscheiden haben und werden die hier vorgetragenen Argumente, auch die aus Versorgungssicht noch einmal vorgetragenen Argumente, selbstverständlich entsprechend zu wägen haben.

Ich danke dafür, dass Sie da waren. Wir wünschen Ihnen noch einen erbaulichen Resttag. Wir fahren jetzt mit weiteren Anhörungen fort. Danke und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 11.26 Uhr