

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Simeprevir**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Oktober 2014  
von 11.34 Uhr bis 12.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Fleischmann  
Frau Dr. Mehnert  
Herr Dr. Biermer  
Herr Dr. Mahlich

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

Herr Prof. Dr. Grandt  
Herr Dr. Rosien

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

Frau Mentrup  
Herr Dr. Kreuzler

Angemeldeter Teilnehmer vom **Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng):**

Herr Dr. Simon

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

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

Frau Dr. Forestier  
Frau Dr. Prasad

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

Frau Dr. Scheuringer  
Frau Dr. Becker

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sarrazin

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI):**

Herr Prof. Dr. Klinker

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

Frau Broeske  
Herr Dr. Rasch

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

Frau Nakonz  
Herr Nouvertné

Beginn der Anhörung: 11.34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich begrüße ganz herzlich die neuen Gäste hier in diesem Raum zu der Anhörung. Es geht um den Wirkstoff Simeprevir, Handelsname Olysio<sup>®</sup>, des pharmazeutischen Unternehmens Janssen-Cilag GmbH. Indikationsgebiet ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln die Behandlung der chronischen Hepatitis. Ich begrüße nochmals die Anwesenden ganz herzlich.

Meine Bitte wäre, mir nachzusehen, wenn ich zunächst einmal ein paar Präliminarien klarstellen und klären muss. Ich bitte jedenfalls die um Nachsicht, die wie Herr Fleischmann das Verfahren hier schon x-mal erlebt haben. Da ein Wortprotokoll geführt wird, muss ich Sie bitten, wenn Sie sich gleich in der Anhörung melden, jeweils Ihren Namen zu nennen und das in Verbindung mit der Institution, die Sie vertreten, wenn Sie denn eine vertreten, damit wir die Äußerungen bzw. Stellungnahmen den Personen im Protokoll zuordnen können; das ist wirklich notwendig. Meine Bitte wäre im Übrigen, wenn Sie sich nachher äußern, nicht Ihre Stellungnahme wortwörtlich zu wiederholen, erst recht nicht in der Gänze, sondern sich auf das Wesentliche zu beschränken.

Ich stelle aber zunächst die Teilnehmer der heutigen Anhörung für das Protokoll fest. Wenn ich jetzt Namen vorlese, dann mache ich das ohne Anerkennung und Nennung von Rang und Namen, sondern so, wie es auf der Liste steht. Ich fange an mit den Vertretern von Janssen-Cilag und beginne mit Herrn Dr. Fleischmann, der schon häufig hier war, Frau Dr. Mehnert, Herrn Dr. Biermer und Herrn Dr. Mahlich; von der AkdÄ sehe ich Herrn Professor Dr. Grandt. Als Nächster ist Herr Dr. Rosien anwesend, außerdem von AbbVie Deutschland Frau Mentrup und Herr Dr. Kreuzler. Dann komme ich zum Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng): Herr Dr. Simon ist anwesend. Von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä) ist Herr Dr. Christensen anwesend. Dann sind von Gilead Frau Dr. Forestier und Frau Dr. Prasad anwesend. Von MSD Sharp & Dohme sind Frau Dr. Scheuringer und Frau Dr. Becker anwesend. Von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ist Herr Professor Sarrazin anwesend. Von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) ist Herr Professor Dr. Klinker anwesend. Vom vfa sind Frau Broeske und Herr Dr. Rasch da. Und von Bristol-Myers Squibb sind Frau Nakonz und Herr Nouvertné anwesend.

Ich steige jetzt in Anhörung ein. Es geht, wie gesagt, um Simeprevir. Zugrunde liegt eine Bewertung des IQWiG vom 28.08., veröffentlicht am 01.09., die sich intensiv mit den Ergebnissen von fünf direkt vergleichenden Studien gegenüber deren zVT beschäftigt hat. Ich skizziere jetzt, was das IQWiG festgestellt hat, für die Diskussion: In meinen Augen wird es im Grunde erst einmal um Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und Ausmaß des Zusatznutzens als die Hauptpunkte insgesamt gehen, dann Anerkennung von SVR. Für die jeweils ersten Gruppen mit Genotyp 1, also therapienaive Patienten und vorbehandelte Relapse-Patienten, kommt das IQWiG erst einmal zu einem Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in verschiedenen Subgruppen, dann bei den Non-Respondern zu einem Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen. Bei den Themen HIV-Koinfektion und Genotyp 4 ist nach Aussagen des IQWiG Zusatznutzen nicht belegt. Ich weise an der Stelle schon darauf hin, dass das Votum der AkdÄ insofern interessant ist, weil abweichend: In den ersten Gruppen gibt es laut Votum jeweils Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es wird dann die Auffassung des IQWiG bezüglich der beiden letztgenannten Gruppen – Themen sind hier im Grunde HIV-Koinfektion und Genotyp 4 – geteilt. Das insofern zu der Ausgangslage.

Ich komme ganz kurz aus meiner Sicht dazu, wohin es im Grunde gehen dürfte. Ich will Ihnen, Herr Fleischmann, nicht vorgreifen, aber ich glaube, es geht insbesondere um die Fragen der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, des Ausmaßes des Zusatznutzens in den verschiedenen Ausformungen und dann insbesondere, glaube ich, um die Thematik Anerkennung von Endpunkten, im Grunde SVR. Das sind für mich drei grobe Bausteine für die ganze Diskussion. Ein Punkt ist sicherlich auch die Frage der Anerkennung von Subgruppen, ja/nein, etc. pp. Ich will es dabei belassen.

Die meisten von Ihnen kennen das Verfahren. Herr Fleischmann, Sie hätten die Gelegenheit, ein erstes mehr oder weniger größeres Statement abzugeben, um hereinzukommen, und daran können sich die Diskussion und die Fragen dann entzünden. Wenn Sie wollen, können Sie jetzt loslegen.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Sehr gerne mache ich das. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vöcking! Vielen Dank erst einmal für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu dürfen. Herr Vöcking, Sie hatten schon einige der Kernpunkte ausformuliert. Ich erlaube mir jetzt am Anfang, hier noch einmal grundsätzlich etwas Allgemeines zu Simeprevir zu sagen und dann auch auf einige dieser Kernpunkte einzugehen.

Bevor ich aber einsteige, erlaube ich mir, die Personen, mit denen Janssen-Cilag heute vertreten ist, kurz vorzustellen: Das wäre zu meiner Rechten Frau Dr. Angelika Mehnert; sie ist Mitglied des europäischen Marktzugangsteams, verantwortlich für den Marktzugang von Simeprevir in Europa, und war am Dossier, das Ihnen vorliegt, maßgeblich beteiligt. Zu meiner Linken Dr. Michael Biermer aus der medizinischen Abteilung von Janssen-Cilag, zuständig für Hepatitis C, und selbst in der Praxis erfahrener Hepatologe. Ganz zu meiner Linken Dr. Jörg Mahlich, Gesundheitsökonom aus dem deutschen Marktzugangsteam von Janssen-Cilag und in dieser Funktion hauptverantwortlich für das Dossier.

Simeprevir ist heute das Thema. Simeprevir ist ja ein Proteaseinhibitor der zweiten Generation und als solcher zugelassen in Kombination immer mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Wir sprechen heute vom Genotyp 1 und vom Genotyp 4.

Was ist jetzt grundsätzlich der Stellenwert von Simeprevir? – Simeprevir stellt erst einmal eine Verbesserung des Wirkprinzips der Proteaseinhibitoren in der chronischen Hepatitis C dar. Sie erinnern sich: Dieses Wirkprinzip wurde 2011 erstmals eingeführt mit den beiden Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir. Janssen selbst hat da mit Telaprevir Pionierarbeit geleistet, und Simeprevir ist jetzt sozusagen eine deutliche Verbesserung dieses Wirkprinzips, und zwar zunächst einmal hinsichtlich Wirksamkeit: Auch bei den schwer zu behandelnden Genotyp-1-Patienten werden SVR-Raten von über 80 Prozent erzielt. Dann ist es deutlich verträglicher, insbesondere wenn man auf Nebenwirkungen schaut. Es verkürzt die Therapiedauer für viele Patienten auf 24 Wochen. Es ist einfacher zu handhaben; eine Einmal-täglich-Gabe ist hier möglich im Gegensatz zu der Mehrfach-täglich-Gabe bei anderen Proteaseinhibitoren. Und nicht zuletzt: Es eröffnet neue Kombinationsmöglichkeiten; die Therapie kann auch interferonfrei basiert werden. So viel zu Simeprevir.

Ausgangspunkt dieser Anhörung heute ist die IQWiG-Bewertung. Sie ist aus unserer Sicht – Sie hatten es ja schon skizziert – erst einmal sehr positiv ausgefallen. IQWiG sieht in einem großen Teil der mit Simeprevir behandelbaren Patientenpopulationen einen Zusatznutzen. Besonders bemerkenswert aus unserer Sicht ist, dass IQWiG bei den besonders schwer zu behandelnden Patienten, den Non-Respondern vom Genotyp 1, einen erheblichen Zusatznutzen gesehen hat. Im Vergleich zum jetzigen Standard der Telaprevir-Triple-Therapie ist aus unserer Sicht dieses Urteil völlig zu Recht ergangen. Auch etwas anderes Bemerkenswertes sollte man sich hier vor Augen führen: Es ist eine große Studie bei Relaps-Patienten in dieses Urteil mit eingeflossen. Auch da kommt IQWiG zu einem positiven Zusatznutzen. Die Relaps-Patienten stellen eine Gruppe dar, die gern bei neueren Studienprogram-

men etwas beiseitegestellt wird und häufig nicht mehr in randomisiert kontrollierten Studien mit einer hohen Qualität untersucht wird.

Ein weiterer Punkt in dieser IQWiG-Bewertung: Der bei Simeprevir gesehene Zusatznutzen basiert nicht nur und nicht ausschließlich auf Steigerung von SVR-Raten, sondern IQWiG hat auch eine ganze Reihe von anderen patientenrelevanten Endpunkten anerkannt. Das wären unter anderem die Verhinderung von Fatigue, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an dem Gesundheitszustand, und die Verbesserung von teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen. Insgesamt sieht IQWiG ausschließlich positive Effekte bei Simeprevir.

Dieses Gesamturteil sehen wir natürlich als Bestätigung unseres aus unserer Sicht qualitativ hochwertigen Studienprogramms. Es wurden vier randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien vorgelegt. Wir sehen das natürlich auch als Bestätigung des deutlichen Effekts von Simeprevir. Das zeigt auch das Potenzial von Simeprevir für die Versorgung von Hepatitis-C-Patienten auf. Im Detail gibt es natürlich – das hatten Sie schon eingangs angedeutet – den einen oder anderen Diskussionspunkt. Ich möchte auf vier in aller Kürze eingehen.

Ein erster Punkt ist die Quantifizierung des Zusatznutzens. IQWiG hat in zwei Gruppen, nämlich den therapienaiven Genotyp-1-Patienten und den Relaps-Patienten vom Genotyp 1, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gesehen, vornehmlich basierend auf SVR – Sustained Virologic Response – als Endpunkt. Wir sind der Ansicht, dass SVR in den schon ergangenen Beschlüssen des G-BA zum Thema Hepatitis C mittlerweile als patientenrelevant anerkannt wurde und insofern auch eine Quantifizierung möglich ist. Präzedenzfall ist hier aus unserer Sicht die Bewertung von Sofosbuvir bei therapienaiven Genotyp-2-Patienten. Dort hat der G-BA, basierend auf SVR und einer randomisierten kontrollierten Studie, ein relatives Risiko von 1,28 und eine absolute SVR-Steigerung von 21 Prozent genutzt, um einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten. Vergleicht man die entsprechenden Werte von Simeprevir in diesen Populationen, dann sieht man bei den therapienaiven Genotyp-1-Patienten relative Risiken von ungefähr 1,6 und absolute Steigerungen von 30 Prozent, was den SVR angeht; bei den Relaps-Patienten sieht man ein relatives Risiko von 2,28 und eine absolute Steigerung von 44 Prozent – jeweils versus zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht spricht das für die Vergabe eines beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzens in diesen beiden Populationen. Zu beachten ist, dass dieser Zusatznutzen noch gestützt wird durch weitere positive Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten. Das wäre aus unserer Sicht der eine Themenblock.

Der andere Themenblock ist die Ableitung von Subgruppen. IQWiG hat ja in seinem Report eine ganze Reihe von Subgruppen aufgemacht. Ich möchte hier insbesondere auf eine eingehen, und zwar wurden die therapienaiven Patienten vom Genotyp 1 unterteilt nach dem IL28B-Genotyp. Es wurden zwei Subgruppen gebildet: IL28B CC wurde mit keinem Zusatznutzen versehen. IL28B CT bzw. TT wurde mit Zusatznutzen versehen. Wir haben uns dazu ausführlich in unserer schriftlichen Stellungnahme geäußert und aus unserer Sicht auch gezeigt, dass diese Analyse nicht robust ist, und zwar nicht so robust, dass man darauf einen Beschluss gründen könnte; denn dieses Ergebnis ist nicht stabil, wenn man andere Effektschätzer, wie zum Beispiel die Odds Ratio, ansetzt. Man muss auch sehen, dass selbst CC-Patienten, zwar von hohem Niveau ausgehend, immer noch eine Steigerung der SVR-Rate erfahren. Insofern ist zu diesem Punkt unsere Bitte, die Subgruppeneinteilung nicht weiterzuverfolgen und auch nicht in den Beschluss eingehen zu lassen.

Weiteres Thema: Die Ableitung der Aussagesicherheit der Studien; auch das hatten Sie schon als Thema erwähnt. IQWiG hat ja darauf hingewiesen, dass teilweise die Aussagesicherheit unserer Studien eingeschränkt sei. Ein maßgeblicher Punkt hierfür ist die Art und Weise, wie mit Patienten in den Armen der Vergleichstherapie verfahren wird, also pegyliertem Interferon und Ribavirin. IQWiG merkt

an, dass dort virologische Stoppregeln – das heißt, die Patienten müssen, wenn bestimmte virologische Werte erreicht sind, die Behandlung in Woche 12 abbrechen – angewandt worden sind und dass diese so in der Form eigentlich nicht in der Fachinformation von pegyliertem Interferon vorhanden sind. Die Folge wäre, dass sozusagen im Vergleichsarm zu kurz behandelt wurde.

Aus unserer Sicht zieht dieses Argument nicht: Zum einen muss man sehen, dass für einige Patientengruppen – vorbehandelte Patienten – durchaus Stoppregeln in der Fachinformation von pegyliertem Interferon vorhanden sind, und zum anderen muss man auch sehen, dass in den Leitlinien durchaus empfohlen wird, bei Woche 12 zu stoppen, wenn der Patient nicht wirklich anspricht und diesen virologischen Stoppkriterien genügt. Das heißt also faktisch, es gibt hier noch praktische Erwägungen, die neben der Fachinformation stehen. Und in den Fachinformationen selber wird darauf hingewiesen, dass dann, wenn diese Patienten keine ausreichende Senkung der Viruslast erfahren, die Wahrscheinlichkeit, dass am Ende ein SVR herauskommt, sehr gering ist, und insofern macht es keinen Sinn, diese Patienten weiter zu behandeln – jeweils im Vergleichsarm gesagt. Insofern ist aus unserer Sicht dieses Argument von IQWiG so nicht stichhaltig. Aus unserer Sicht ist die Aussagesicherheit nicht eingeschränkt, und man kann durchaus Belege und Hinweise vergeben.

Letzter Punkt sind die HIV-HCV-Koinfizierten. Dazu hatten wir noch einen historischen Vergleich, basierend auf unserer Studie, einer einarmigen Studie, vorgelegt. Wir sind der Meinung, dass dieser sauber durchgeführte historische Vergleich durchaus die Möglichkeit schafft, hier einen Zusatznutzen zu vergeben. Man sieht hier im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – in dem Fall pegyliertes Interferon und Ribavirin über mindestens 48 Wochen –, dass eine SVR-Rate von 72,6 Prozent bei Simeprevir vs. 28,2 Prozent in der Vergleichstherapie erreicht wird, und das bei gleichbleibendem Nebenwirkungsprofil. Dieser Effekt ist aus unserer Sicht ausreichend, um auch hier einen erheblichen Zusatznutzen ableiten zu können.

Insgesamt also stellt Simeprevir aus unserer Sicht eine deutliche Weiterentwicklung der Behandlungsoptionen bei Hepatitis C dar und zeichnet sich durch hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und Einfachheit in der Anwendung aus. Die deutlichen Effekte in dem aus unserer Sicht qualitativ hochwertigen Studienprogramm rechtfertigen durchaus die Vergabe von einem erheblichen Zusatznutzen in einzelnen Patientenpopulationen. Insgesamt sehen wir einen Zusatznutzen in allen Patientenpopulationen. Dabei möchte ich es bewenden lassen für den Start.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich freue mich auf die Diskussion.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Fleischmann. Ich würde mich jetzt gern als erstes in Richtung IQWiG bewegen, insbesondere zu den beiden Aspekten, die Herr Fleischmann eben angesprochen hatte: einmal Thema Bildung der Subgruppen und dann die Frage der Belastbarkeit Vergleichsarm. – Können Sie, Frau Wieseler, dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Wieseler:** Bezüglich der Subgruppen ist es so, dass wir die von uns präspezifizierte Methodik angewendet haben. Wir haben uns Interaktionen auf das relative Risiko angesehen und sehen da eine ganz starke Interaktion. Das liegt einfach an der hohen Response-Rate der Patienten in der Kontrollgruppe, der Patienten mit IL28B CC-Genotyp. Wir halten das deshalb nach wie vor für eine relevante Subgruppe. Die Tatsache, dass diese Gruppen unterschiedlich stark reagieren, einfach weil sie eine unterschiedliche Response-Rate in der Kontrollgruppe haben, ist aus unserer Sicht vollkommen unstrittig. Deshalb würden wir diese Subgruppen aufrechterhalten wollen.

Es ist richtig, dass wir zu den beiden Patientengruppen, zu denen Sie einarmige Studien vorgelegt und dann im Dossier so eine Art Literaturdiskussion geführt haben, angemerkt haben, dass das keine systematische Gegenüberstellung von Evidenz mit Simeprevir und Evidenz mit anderen Therapieop-

tionen ist. Sie haben jetzt in der Stellungnahme einen neuen historischen Vergleich in beiden Patientengruppen – HIV-Koinfizierte und Patienten mit Genotyp 4 – vorgelegt. Sie machen mit diesem historischen Vergleich im Grunde genommen einen nichtadjustierten indirekten Vergleich, machen eine systematische Literaturrecherche, um diesen Vergleich zu informieren, beschreiben in den Ein-/Ausschlusskriterien für diesen Vergleich, dass Sie Ihren einarmigen Studien andere Studientypen gegenüberstellen wollen, sowohl randomisierte Studien als auch einarmige Studien als auch andere Beobachtungsstudien. In Ihrer Literaturrecherche schränken Sie die Suche aber mit einem RCT-Filter auf randomisierte kontrollierte Studien ein. – Können Sie das vielleicht noch einmal begründen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet die Frage? – Herr Mahlich, ich habe bemerkt, Sie haben die ganze Zeit schon fast die Antwort auf den Lippen gehabt. Möchten Sie sich dazu äußern?

**Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):** „Antwort auf den Lippen“ ist gut formuliert. Also die Frage war, warum wir uns in der Literaturrecherche auf RCTs konzentrieren. Das haben wir meines Wissens nicht gemacht, sondern wir haben die Suche schon breit angelegt. Ich müsste dann wirklich noch mal – –

**Frau Dr. Wieseler:** Wenn wir uns die Dokumentation der Literaturrecherche ansehen, wird deutlich, dass Sie in Ihrer Suchstrategie einen RCT-Filter drin haben und dadurch nicht alle einarmigen Studien finden. Da müssten Sie vielleicht noch einmal auf die Dokumentation Ihrer Literaturrecherche schauen.

**Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):** Können wir gern machen. Unsere Meinung ist, dass man relativ, also ein absolut kompletter Vergleich, den man – – Wir haben die Recherchestrategie sozusagen unabhängig mit zwei verschiedenen Teams formuliert und ausgearbeitet. Unserer Meinung nach ist uns da eigentlich nichts durch die Lappen gegangen. Aber ich werde gern noch einmal draufschaun, und wir können uns gern auch noch einmal austauschen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wir halten für das Protokoll erst einmal fest, dass nach dieser Fragerunde, ob intensiv recherchiert worden ist, die Aussage von Janssen lautet: Damit muss man sich in der Bewertung beschäftigen. Denn sie sagen: eigentlich vollständig. Das nehme ich jetzt einmal so mit. Okay, gut. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Unabhängig von der Frage, ob die Recherche geeignet ist, einen vollständigen Studienpool für Ihren historischen Vergleich zu finden, ist der Punkt, dass wir hier, wie gesagt, einen nichtadjustierten indirekten Vergleich haben, also primär eine geringe Aussagesicherheit. Methodisch geht man an so etwas ja so heran, dass man sagt: Wenn ich einen sehr großen Effekt habe, dann kann ich davon ausgehen, dass dieser Effekt nicht allein durch Verzerrungen durch dieses erst einmal primär unsichere Studiendesign zustande kommt. Da sprechen wir in unserem Methodenpapier zum Beispiel – und das wird auch in der Literatur diskutiert – von dramatischen Effekten. Die Literatur definiert dramatische Effekte über relative Risiken von 10 oder vielleicht 5 bis 10. Die Effekte, die Sie in Ihrem historischen Vergleich erreichen, liegen bei den HIV-Koinfizierten, glaube ich, bei etwa 2,5 und bei GT-4-Patienten bei etwa 1,2, also weit von einem dramatischen Effekt entfernt. Vielleicht können Sie noch einmal darstellen, warum Sie das trotzdem für einen aussagekräftigen Effekt halten.

**Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):** Ich fange mit den Koinfizierten an. Da sprechen Sie richtigerweise an, dass wir bei ungefähr über 70 Prozent sind, was Simeprevir angeht, und im historischen Vergleich sind wir ungefähr bei 26. Es ist in der Tat nicht ein relatives Risiko von 10. Das ist natürlich

dann auch – – Wie soll ich sagen? Also, diese Schwelle von 10 steht vielleicht auch nicht sozusagen wie eingemeißelt in der Literatur. Unserer Meinung nach sind dieses relative Risiko, das wir erreichen, und die Verbesserung der Ansprechrate so deutlich, dass wir der Meinung sind, dass das durchaus auch eine gute Bewertung rechtfertigt.

Wir sind uns natürlich bewusst, dass einarmige Studien nicht das Evidenzniveau haben können wie randomisierte kontrollierte Vergleichsstudien. Dennoch sind wir der Meinung, dass der Effekt stark genug ist, unabhängig von der 10er-Schwelle, die Sie gerade genannt haben. Es ist, glaube ich, klar: Für IQWiG ist das eine entscheidende Schwelle, aber ich denke, über die Schwelle kann auch diskutiert werden.

Zum GT-4-Vergleich sagt Frau Mehnert noch etwas.

**Frau Dr. Mehnert (Janssen-Cilag):** Ich denke, wir müssen zwischen den beiden indirekten Vergleichen, die vorgelegt wurden, unterscheiden: einerseits HIV-HCV-Koinfizierte, andererseits Genotyp-4-Patienten. Die Vergleiche sind methodisch sehr unterschiedlich durchgeführt worden. In beiden haben wir die Suchstrategie immer auch auf nicht randomisierte Studien ausgeweitet, um den Punkt eben auch für beide getrennt durchgeführten indirekten Vergleiche zu bestätigen, wobei das im Genotyp-4-Fall in zwei Stufen erfolgt ist. Das heißt, eine ursprünglich auf randomisierte Studien geführte wurde im zweiten Suchschritt erweitert auf nicht randomisierte Studien. Das ist auch so beschrieben worden.

Die Effektgrößen in den beiden randomisierten Vergleichen sind unterschiedlich; das haben Sie gerade gesagt, das haben wir Ihnen auch in der Stellungnahme so vorgelegt. Ich stimme Ihnen zu, dass wir nicht von einem dramatischen Zusatznutzen bei Genotyp 4 sprechen können. Dieser Vergleich war adjustiert. Wir sehen aber durchaus einen positiven Effekt für die Triple-Therapie im Vergleich mit der historischen Dual-Therapie, den wir vorgelegt haben. Der Effekt ist nicht so ausgeprägt wie in dem Vergleich der HIV-HCV-Koinfizierten. Da ist er deutlich größer, also ein Unterschied von 50 Punkten plus zwischen den SVR-Raten ist schon sehr bedeutsam. Ich stimme Ihnen zu, dass der kleiner ist. Wir haben hierfür aber in unserer Stellungnahme auch keinen dramatischen Effekt für uns in Anspruch genommen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Mehnert. – Ergänzungen noch, Herr Biermer?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Ich würde gern auf den ersten Teil Ihrer Ausführungen kommentierend eingehen, der sich auf die Subgruppe der Patienten mit Interleukin 28B CC bezogen hat. Da sind wir absolut zustimmend. In diesem Bereich haben wir das geringste Delta gesehen, den geringsten Zugewinn an SVR in Simeprevir-Triple-Therapie gegenüber den Vergleichsarmen. Aber ich glaube, da sind wir auch ein bisschen in der Situation, dass laut Originalpublikation dieser Entdeckung des IL28B bei CC einfach 80 Prozent mit dualer Therapie SVR erreichen; das ist der Standard. Und genau dort liegen wir auch mit unseren Kontrollarmen. Ich würde da ein bisschen widersprechen: Wenn wir aus diesen 80 Prozent eben 95 Prozent erreichen können durch die Zunahme von Simeprevir, dann ist das sicher das kleinste Delta, aber es ist immer noch absolut signifikant.

Vielleicht obendrauf noch: Wir sind ja jetzt in einer Zeit, wo die duale Therapie tatsächlich so ein bisschen ihre Zeiten sieht und wir in Triple-Therapie auf jeden Fall, aber auch in interferonfreien Ansätzen die Bedeutung dieser Prädiktoren schwinden sehen. Also IL28B ist schon jetzt schwierig klinisch bestimmt zu bekommen, um eine Entscheidung zu treffen, und wird in Zukunft sicher keine Rolle mehr spielen. Darum halte ich aus medizinischer Sicht diese Subgruppe für eher unglücklich.



**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Mahlich, wollen Sie jetzt ergänzen? Sonst würde ich gern die Fragen freigeben. – Herr Mahlich.

**Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):** Ich hätte gern noch was zum HIV-Vergleich gesagt, wenn es okay ist. Ich wollte noch einmal betonen, dass dieses Delta, das wir zu den Vergleichsstudien herausgefunden haben, auch eher eine konservative Schätzung ist, weil wir keine Vergleichsstudie identifiziert haben, die sozusagen unsere Studienpopulation hundertprozentig abbildet. Die Behandlungen sind in der Regel länger gelaufen. Außerdem sind eher therapienaive Patienten behandelt worden, während unsere Studie eben auch erfahrene Patienten eingeschlossen hat. Das heißt, beides spricht dafür, dass die Ansprechraten im historischen Vergleich sozusagen etwas höher waren und unser Delta in Wirklichkeit eher noch höher liegt, als in dem Vergleich ermittelt. – Das war es zu HIV.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. Jetzt habe ich auf der Liste Frau Bickel und dann Herrn LangHeinrich.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Dr. Fleischmann, haben Sie gesagt, dass Sie in Ihrem Zusatznutzen letztendlich nicht differenzieren würden nach verschiedenen Polymorphismen oder Genotypen. Wie gehen Sie denn dann mit der Aussage in der Fachinformation um, die genau sagt, dass Patienten mit Q80K-Polymorphismus möglicherweise auf andere Therapien eingestellt werden sollten? Das erschließt sich mir jetzt nicht ganz.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Meine Aussage zur Differenzierung bezog sich ausschließlich auf IL28B. Davon unbenommen sind natürlich andere Differenzierungen. Sie verweisen in diesem Fall auch zu Recht auf die Fachinformation.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr LangHeinrich, wollen Sie beginnen?

**Herr Dr. LangHeinrich:** In diesem Zusammenhang die Frage: Sie hatten gesagt, die 28B CC-Typisierung wird bedeutungslos werden oder zurückgehen oder nicht mehr so relevant sein. – Warum?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** In den ersten Studien zur Triple-Therapie sieht man, dass, verglichen mit dem Kontrollarm dualer Therapie, schon immer der Effekt der Prädiktoren, in dem speziellen Fall des IL28B, durchaus deutlich geringer wird, wenn eine direkt antiviral wirksame Substanz eingesetzt wird. Das war schon mit Telaprevir und Boceprevir so; das wird sehr viel deutlicher mit Sofosbuvir so gesehen; es wird auch mit Simeprevir so gesehen. Und mein Hinweis auf die Zukunft: Wir haben ja auch Daten zum Einsatz von direkt antiviralen Medikamenten ohne Interferon gesehen. Da spielt – jetzt etwas pauschal gesagt – ein solcher Prädiktor keine Rolle mehr.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, an Herrn Professor Grandt: Inwieweit werden dieser Interleukin-28B-Genotyp und dieser Q80K-Polymorphismus standardmäßig erhoben bei den Patienten, um da Therapieentscheidungen anzuknüpfen?

**Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):** Diese beiden Polymorphismen sind tatsächlich wichtig. Allerdings ist es so, dass dieser IL28B-Genotyp nur dann relevant ist, wenn man mit Interferon behandelt. Das wird dann an Bedeutung verlieren, wenn interferonfreie Regime permanent eingesetzt werden. Der Q80K-

Polymorphismus ist natürlich auch nur in dem hier untersuchten Szenario relevant. Aber bei den Patienten untersucht man das und berücksichtigt das auch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Jetzt habe ich gesehen, dass sich noch Herr Professor Sarrazin gemeldet hat.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Zu den Polymorphismen – IL28B und auch den Q80K-Polymorphismus hatten Sie genannt – möchte ich noch aus Patientensicht und aus Behandlersicht ergänzen: Das sind beides Dinge, die aktuell nicht in der Routine durchgeführt werden. Es gibt dafür auch keine Ziffer, dass das irgendwie vergütet wird. Und in der Praxis werden – wenn man die Kollegen dazu auf Kongressen und natürlich auch im direkten Gespräch befragt – sicherlich weniger als 10 Prozent der Patienten in Deutschland auf IL28B getestet vor einer Therapie. Und es gibt ganz wenige, die auf Q80K getestet werden, weil das nur wenige Speziallabore auf der Grundlage von Forschung bisher durchführen können. Es ist, glaube ich, wichtig, die Praxisrealität zu berücksichtigen.

Ich möchte noch ein allgemeines Wort ergänzen, weil wir hier jetzt ja sehr intensiv über Interferon-alfa-basierte Therapien mit Simeprevir und die Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens gesprochen haben. Das ist sicherlich für diese Studie interessant und relevant, aber für die Praxis ist es nicht relevant, weil die Simeprevir-Peginterferon-Ribavirin-Kombinationstherapie in der Praxis nicht durchgeführt wird. Sie wird auch von der entsprechenden Leitlinie zur Therapie der Hepatitis C, die kürzlich neu aufgelegt wurde und Anfang September erschienen ist, ausdrücklich nicht empfohlen für die Therapie von Patienten mit Genotyp 1, weder für die Ersttherapie noch für die Re-Therapie. Die Gründe dazu kann ich gern noch erläutern, aber das wollte ich nur mal einbringen, damit aus der Sicht der Fachgesellschaft und auch der Patienten und auch der Behandlungsrealität in Deutschland klar wird, wo diese Dreifachtherapie – Peginterferon alfa, Ribavirin, Simeprevir – einzuordnen ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dann wäre meine Bitte, es als Ergänzung auch gleich zu begründen.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Ich wollte mich jetzt nicht vordrängeln, weil es ja noch so viele andere Stellungnahmen gab und da vielleicht Diskussionsbedarf besteht.

Es hat folgenden Grund: Wir haben bei der interferonbasierten Therapie als ersten Ausgangspunkt immer mit im Hinterkopf zu behalten, dass ungefähr die Hälfte der Patienten, die eine interferonbasierte Therapie angeboten bekommen, diese Therapie aus unterschiedlichen Gründen nicht machen. Der Hauptgrund ist: wegen Nebenwirkungen und Therapiedauer. Da sind Arbeitsausfälle zu nennen, da sind Nebenwirkungen zu nennen, die wir aus interferonbasierten Therapien kennen und die einfach belastend sind; und es ist natürlich auch zu nennen, dass es zum Teil bleibende Komplikationen sind – ich nenne mal Schilddrüsenprobleme, Polymor, Neuropathien –, die dadurch indiziert werden können. Also 50 Prozent nehmen diese Therapie gar nicht wahr.

Dann ist zu erwähnen, dass für die besonders schwer zu behandelnden Patienten, die auf der anderen Seite aber auch besonders dringlich eine Therapie benötigen – das sind Patienten, die schon eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose haben und/oder auf vorangegangene interferonbasierte Therapien nicht angesprochen haben; das sind also unsere dringlichsten Patienten –, die Effektivität der interferonbasierten Therapien äußerst gering ist. Ohne Proteaseinhibitor wie Simeprevir reden wir von Heilungsraten um die 30 Prozent, und mit einem Proteaseinhibitor wie Simeprevir reden wir irgendwie von Heilungsraten zwischen 40 und 60 Prozent. Das heißt also, da ist sicherlich kein Durchbruch vorhanden.

Der Durchbruch wird erst möglich, wenn man verschiedene antivirale Medikamente direkt miteinander kombinieren kann, die das Virus an unterschiedlichen Zielstrukturen der Vermehrung angreifen. Das war bisher nicht möglich und ist jetzt durch die Zulassung von Simeprevir zum ersten Mal möglich geworden. Boceprevir und Telaprevir waren zu nebenwirkungsreich, fallen deswegen weg. Im Januar ist aber Sofosbuvir zugelassen worden und damit ein erstes Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus und jetzt durch die Zulassung von Simeprevir ein zweites. Damit wurde es zum ersten Mal möglich, zwei Substanzen zu kombinieren, eine hohe Effektivität zu erreichen und kein Interferon mehr zu gebrauchen. Das ist auch das, was aktuell gemacht wird, sowohl in Deutschland als auch international.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Auf der Agenda habe ich jetzt Herrn Rasch. Herr Rasch, Sie hatten sich eben einmal gemeldet. Ich weiß nicht, ob es noch von Bedeutung ist. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Zu den kürzlich diskutierten Themen: Zunächst, was die formalen, vom IQWiG angesetzten Kriterien zum dramatischen Effekt anbetrifft, jetzt unabhängig, ob man die anwendet oder nicht. Wir haben in der Vergangenheit bereits einarmige Studien als bewertungsrelevant im Hepatitis-C-Bereich gesehen, und zwar insbesondere dann, wenn es um eine Verkürzung der Therapiedauer geht. Insofern ist es für den G-BA durchaus von Interesse, weil es in einarmigen Studien drinsteht.

Bei der Subgruppenmethodik – das haben wir in unserer Stellungnahme auch schon adressiert – sehen auch wir eine etwas formale Anwendung der Methodik. Hier liegt bei der zuvor diskutierten Subgruppe IL28B einfach eine Konstellation vor, wo wir keine Effektumkehr sehen. Es ist eine sehr kleine Komplementärmenge mit einer sehr geringen Anzahl von Patienten. Auch hier sollte man die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse kritisch diskutieren.

Wir sehen auch keine ähnlichen Effekte in anderen Teilpopulationen, und im Übrigen gilt das auch für die Gruppentestung insgesamt. Wir sehen beispielsweise beim EQ-5D VAS je nach Teilpopulation positive Effekte bei Männern, nicht bei Frauen, dann wiederum bei Älteren, aber nicht bei Jüngeren. Ich finde, man sollte die Methodik der Subgruppentestung zwar formal durchführen, diese dann aber auch kritisch diskutieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Frau Beggerow.

**Frau Beggerow:** Auf die Subgruppen sind wir jetzt schon mit der Testung eingegangen. Ich möchte damit beginnen, die Kliniker zu fragen, wie sie die Größe der Subgruppe IL28B CC denn insgesamt einschätzen.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** CC-Patienten in Deutschland mit chronischer Hepatitis C unvorbehandelt, die also bisher keine Therapie bekommen, machen ungefähr 30 Prozent der Patienten aus. Wenn eine Vortherapie vorlag, auf die nicht angesprochen wurde, dann reduziert sich die Gruppe logischerweise, weil ja von denen sehr viele geheilt werden. Da reden wir so von 15 bis 20 Prozent der Patienten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Kann oder möchte sonst noch jemand von den Klinikern antworten? – Das ist nicht der Fall. Frau Beggerow, nächste Frage.

**Frau Beggerow:** Sie sind ja jetzt schon auf die zukünftigen Studien, also auf die Zukunft der Therapie, eingegangen. Mich würde interessieren: Welche zukünftigen Studienprogramme sind denn mit Simeprevir noch geplant? Wie schätzen Sie die Entwicklung selber ein?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Sehr gern umreiße ich das, wobei das im Moment natürlich ein wahnsinnig fließendes Gebiet ist. Alle vier Wochen kommen da neue Pläne.

Ganz konkret sind wir natürlich in der Schuld, die COSMOS-Studie, die jetzt in die Bewertung hier schon mit hereingenommen wurde zur Kombination von Simeprevir mit Sofosbuvir, die eine Phase-II-Studie war, auf breitere Füße zu stellen. Entsprechend ist in den USA die Phase III in dieser Fragestellung nicht nur schon gestartet, sondern wir erwarten Ergebnisse im März nächsten Jahres. Das heißt, der letzte Patient sollte noch dieses Jahr zu Ende behandelt sein. In dieser Studie wird eine große Patientenzahl auf die Frage untersucht, ob die 12-Wochen-Kombination tatsächlich für alle Patienten ausreichend ist. Für Patienten mit günstigen Ausgangsbedingungen wird ein 8-Wochen-Arm ebenfalls eingeschlossen sein. Das ist die Planung in dieser Kombination.

Darüber hinaus ist natürlich auch die Kombination mit anderen Wirkstoffen interessant. Aus Deutschland kam ein Bericht, dass dort einige Investigator-initiated-Studien angedacht sind, wozu wir sehr offen stehen, aber ich glaube, dazu kann man noch nicht viel Konkretes sagen, außer dass wir dort in Verhandlungen und Planung sind. Ich persönlich sehe da das Ende auch noch nicht erreicht. Ich denke, wenn zwei Medikamente kombiniert sehr gut funktionieren, dann sind drei vielleicht noch besser in Hinblick darauf, dass man ultrakurz behandeln kann. Aber das ist Theorie und Wunsch; ich werde darüber jetzt noch nichts Konkretes sagen können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – War das ausreichend beantwortet? – Okay. Herr Professor Grandt, Sie stehen jetzt bei mir auf der Liste. Ich bin ganz dankbar dafür. Ich bitte Sie nämlich, wenn Sie sich äußern, auch noch zwei, drei andere Aspekte anzusprechen. Einmal: Wie sehen Sie das Thema Subgruppen, das hier thematisiert wurde? Dann noch einmal das Thema „historischer Vergleich“. Und ich wäre Ihnen verbunden, wenn Sie sich auch zu dem Thema SVR als Endpunkt äußern könnten.

**Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):** Ich fange vielleicht mit SVR als Endpunkt an, weil SVR etwas ist, das für den Patienten tatsächlich relevant ist. Es bedeutet für ihn nämlich die dauerhafte Beendigung der chronischen Virusinfektion, der Virusreplikation. Das ist damit aus Patientensicht ein direkt relevanter Endpunkt, und das macht verständlich, dass der Patient auch nicht bereit ist, auf das Erreichen dieses Endpunktes zu verzichten, damit wir das tun könnten, was wir uns eigentlich wünschen, nämlich diesen Surrogatparameter SVR auch formal zu validieren. Das heißt, das, was wir momentan haben, nämlich prospektive Kohortenstudien, sind auch in Zukunft das, was wir als bestverfügbare Evidenz haben werden, nämlich den Beleg für die Bedeutung von SVR.

Wenn man sich anguckt, was wir über SVR wissen, und vielleicht auch das, was wir jetzt nach dem Bewertungsverfahren für Telaprevir und Boceprevir neu wissen, dann ist es so, dass einige Studien zeigen, dass SVR offensichtlich auch ein valides Surrogat für den Endpunkt Mortalität ist. Ich verweise nur auf die von uns zitierten Studien wie die von McCombs und Mitarbeitern aus 2014, die in einer Kohortenstudie mit 28.769 Patienten zeigen konnten, dass das Erreichen von SVR das Mortalitätsrisiko um 45 Prozent reduziert. Wir sagen daher, SVR ist ein valides Surrogat und ein wichtiger Endpunkt. Da kommen wir dann zum Unterschied zum IQWiG: Wir sagen aufgrund dieser Einschätzung, SVR erlaubt eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Das erklärt dann auch ein bisschen die Unterschiede, die wir in unserer Bewertung haben im Vergleich zum IQWiG, die aus methodischen Gründen diese Quantifizierung auf Basis von SVR nicht zulassen.

Ich darf vielleicht auch sagen: SVR12 ist das, was jetzt akzeptiert wird. Das hat sich auch entwickelt. Wir wissen, dass der positive prädiktive Wert von SVR12 bezüglich der dauerhaften Beendigung der Virusreplikation bei 98 Prozent liegt, also prädiktiver Wert bezüglich auf SVR24, und deswegen ein adäquater Endpunkt auch für diese Studien ist. Ich glaube, das ist auch das, was an anderer Stelle so akzeptiert ist und was uns hilft, unterschiedliche therapeutische Ansätze besser quantitativ miteinander zu vergleichen. Das vielleicht zum SVR.

Dann war Frage: Was tut sich denn im Moment? Es ist ja tatsächlich so, dass sich die Therapie der Hepatitis C ändert. Die ändert sich mit den neuen Arzneimitteln, aber auch mit der Erwartungshaltung der Patienten, die letztendlich zunehmend nicht mehr bereit sind, eine interferonhaltige Therapie zu akzeptieren, wenn es interferonfreie Behandlungsmöglichkeiten gibt, die für sie zum Ziel führen, die häufig auch mit einer besseren Wahrscheinlichkeit zum therapeutischen Erfolg führen. Das heißt, wir werden in Zukunft immer mehr die Notwendigkeit haben, historische Vergleiche in die Bewertung von neuen Arzneimitteln einzubeziehen, weil einfach eine aktive Kontrolle mit einer interferonhaltigen Therapie immer weniger Akzeptanz finden wird. Das führt auch dazu - Sie wissen, welche neuen Arzneimittel noch in dem Zulassungsverfahren sind und was Sie an neuen Studien letztendlich auch noch haben -, dass man eine tatsächliche Bewertung des Zusatznutzens eigentlich nur für den jetzigen Zeitpunkt treffen kann und diese nach zwölf Monaten wahrscheinlich schon wieder überholt sein wird. So würde sich anbieten, den jetzt attestierten Zusatznutzen einfach noch einmal nach einem relativ kurzen Zeitintervall zu überprüfen.

Ich darf vielleicht hier als kleinen Aspekt noch einmal auf die Frage der dramatischen Effekte eingehen. Wir haben das in unserer letzten Stellungnahme beim Verfahren zu Sofosbuvir methodisch genau dargestellt. Dramatische Effekte, wenn man sie ab Effektstärke 10 und mehr definiert, aber selbst auch schon bei 5 und mehr, können Sie eigentlich gar nicht mehr erreichen, wenn Sie schon Heilungsraten von, sagen wir mal, 30/50 Prozent haben; dann ist ein Effekt von 10 selbst bei der Heilung aller Patienten, die behandelt werden, ja gar nicht mehr zu erreichen. Auch das muss man methodisch noch einmal diskutieren.

Sie haben – das ist der letzte Punkt, den ich ansprechen will – dann auf die Subgruppen Bezug genommen. Wir alle kennen aus der Klinik die Unterscheidung von Patienten, die noch nicht behandelt worden sind, von denen, die schon einmal behandelt worden sind, und dann auch von denen, die schon einmal erfolglos behandelt worden sind, eine Unterscheidung zwischen Non-Respondern und Relapsen, um nur die großen Gruppen zu nennen. Das macht Sinn, weil wir wissen, das hat prognostische Relevanz und damit auch Relevanz für die Therapieentscheidung. Der IL28B-Genotyp oder jetzt auch der Q80K-Polymorphismus sind natürlich Dinge, die insofern ein ganzes Stück mehr in den Vordergrund rücken, als Sie sich, wenn Sie unterschiedliche Optionen haben, natürlich auch überlegen, wer denn für welche Option am ehesten infrage kommt. IL28B CC haben in QUEST-1 und QUEST-2 eine SVR-Rate für CC von 95 unter Simeprevir und in der Placebogruppe von 80 Prozent. Das ist, wie Sie richtig gesagt haben, der geringste zusätzliche Effekt, den Sie in irgendeiner Gruppe dargestellt haben. Da würde man sich natürlich fragen, ob das die geeigneten Patienten für so etwas sind oder ob es da nicht andere Verfahren gibt. Ich glaube, dass das in Zukunft stärker in den Fokus rücken wird. Beim Q80K-Polymorphismus ist das sicherlich genauso. Wenn Sie SVR-Raten von 58 Prozent unter Simeprevir, Q80K positiv, und 55 Prozent bei Placebo sehen, dann ist auch das ein Punkt, der klinische Relevanz hat. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Grandt, ich hatte noch einen Punkt angesprochen, und zwar Bewertung des historischen Vergleichs bei den HIV-Koinfizierten aus Ihrer Sicht. Wenn Sie dazu noch etwas sagen würden, wie Sie das beurteilen?

**Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):** Ich glaube, die Einbeziehung eines historischen Vergleichs in die Bewertung eines therapeutischen Ergebnisses bei der Behandlung der Hepatitis C ist ganz unabhängig von der Patientengruppe. Es gilt für alle Gruppen, dass man dort, wo man die Patienten nicht mehr dazu bewegen kann, eine interferonbasierte Therapie zu machen, und man gute Daten über die Behandlungsergebnisse der vorherigen Therapie hat, nicht drum herumkommen wird, historische Vergleiche in die Bewertung mit einzubeziehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Jetzt hab ich eine ganze Reihe von Wortmeldungen. Ich habe den Eindruck, dass es zwei Wortmeldungen unmittelbar dazu gibt, einmal von Frau Wieseler und danach von Herrn Professor Klinker. Danach gehe ich in der Reihenfolge weiter durch. – Frau Wieseler, wenn es unmittelbar dazu ist, haben Sie jetzt das Wort.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte nur ein Missverständnis ausräumen bezüglich der Validierung von Surrogaten. Die Validierung verlangt ja, dass wir Effekte auf das Surrogat mit Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt vergleichen. Das heißt auf keinen Fall, dass das placebokontrollierte Effekte sein müssten, also wir müssten keine Studien verwenden, in denen Patienten keine Behandlung erhalten, um – ich sage mal – einen SVR eines natürlichen Verlaufs zu sehen. Jede einzelne randomisierte Studie mit einem Vergleich von Therapien wäre für eine Surrogatvalidierung geeignet – einfach damit da kein Missverständnis entsteht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dann hätte ich jetzt Herrn Professor Klinker.

**Herr Prof. Dr. Klinker (DGI):** Ich möchte zur Subgruppe der HIV-Koinfizierten aus infektiologischer Sicht noch einmal Stellung nehmen. HIV-Koinfizierte sind in besonderer Weise von einer raschen Progression der Lebererkrankung betroffen. Die Leberzirrhose tritt etwa 10 bis 15 Jahre früher ein als bei Monoinfizierten. Andererseits sind sie in besonderer Weise von Nebenwirkungen der bisherigen Therapie betroffen, die interferonbasiert war, bei noch einmal schlechterem Ansprechen. Also wir gehen bei Genotyp-1-Patienten von einem Ansprechen, von SVR-Raten von etwa 20 bis 30 Prozent aus.

Herr Professor Sarrazin sagte eben, dass etwa 50 Prozent der HCV-Monoinfizierten bislang vor allen Dingen aus Gründen der Nebenwirkungsträchtigkeit der Therapie nicht behandelt wurden; bei den HIV-Koinfizierten sind es 75 Prozent, die bislang nicht behandelt wurden.

Der Aspekt der einarmigen Studien berührt auch die ethische Vertretbarkeit von Studien. Wir halten es heutzutage angesichts der neuen Behandlungsmöglichkeiten ethisch für nicht mehr vertretbar, Kontrollarme mit auf Interferon/Ribavirin basierten Therapien zu führen, die eben sehr nebenwirkungsträchtig sind und stark reduzierte Ansprechraten haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Frau Grell, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine Reihe von Fragen zur QUEST-2-Studie; sie sind einfacher und schwieriger. Vielleicht darf ich vorweg schicken: Sie haben PegIntron® als Peginterferon alfa-2a auf Seite 670 in der QUEST-2-Studie extrahiert, durchgängig in diesem Datenfeld. Meines Wissens ist es 2b.

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Direkte Antwort. In QUEST-2 ist es beides. Es ist eine Studie gewesen, in der untersucht werden sollte, ob Simeprevir einen Vor- oder Nachteil gegenüber einem der beiden Backgrounds hat, die in vielen Ländern zugelassen sind. – Reicht Ihnen diese Antwort?

**Frau Dr. Grell:** Ja, weil ich noch andere Fragen dazu habe. – Sie haben sich in Ihren Auswertungen aber nicht einen Wirkstoff ausgesucht. Sie haben Peginterferone insgesamt genommen und nicht Peginterferon 2a; meines Erachtens sonst in all Ihren anderen Studien drin, die hier relevant sind. Aber die Gruppe der 2b haben Sie nicht herausgerechnet. Ist das korrekt?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Ist das korrekt? – Ja und nein. Wir haben natürlich nicht für die Subgruppe der Peg 2b-Patienten sämtliche anderen Subanalysen noch einmal nachgerechnet, weil dann die Gruppenstärken einfach nicht mehr ausreichend aussagekräftig sind. Wir haben die direkte Betrachtung der SVR abhängig von Peg 2b oder Peg 2a vorgenommen. Die Auswertung hat so ausgesehen, dass Peg 2b insgesamt ein paar Prozentpunkte hinter Peg 2a gestanden hat, was alle überrascht hat. Für uns ist entscheidend, dass das Delta durch Simeprevir in allen Betrachtungen gleich war. Das heißt, wir haben einen gleichen Sprung an SVR-Raten erreicht, egal ob auf der Basis von Peg 2a oder Peg 2b.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nächste Frage, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Also ungefähr 10 Prozent waren die Differenzen, wenn ich die absoluten Differenzen nehme. Die Fachinformation spricht ja zu Recht davon, dass der SVR12 unter 2a höher ist, verschweigt aber, dass auch im direkten Vergleichsarm unter 2b deutlich andere Raten sind.

Die zweite Frage. Sie haben gesagt, es ist randomisiert. Aber wenn man die sehr ausführliche und sehr penible Publikation von Manns nimmt, dann sieht man, dass ungefähr die Hälfte nicht randomisiert war. Könnten Sie das noch einmal erklären?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Sehr gern. – Wir hatten in dieser Studie viele Länder eingeschlossen; nicht in allen Ländern gab es für Peg 2b zur Behandlung der Hepatitis C eine Zulassung. Das heißt, es gab Länder, in denen zwischen 2a und 2b randomisiert werden konnte, und es gab Länder, in denen man nicht randomisiert immer 2a bekommen hat. Das Verhältnis war etwa zwei Drittel zu einem Drittel; das heißt, wir haben zwei Drittel der Patienten randomisieren können, bei einem weiteren Drittel haben wir nicht randomisiert. Erstaunlicherweise war ja tatsächlich auch in der Publikation zu sehen, dass nur die Randomisierten mit 2a 10 Prozent über dem 2b standen, während die nicht Randomisierten ungefähr im selben Level waren. Daraus können wir uns jetzt keinen kompletten Reim machen. Ich würde gerne zurückspielen: Für das Delta, das Simeprevir obendrauf gesetzt hat, ist es irrelevant, ob 2a oder 2b.

**Frau Dr. Grell:** Ich fand das auch sehr erstaunlich. – In diesem Zusammenhang habe ich noch zwei Fragen, wieder zu QUEST-2. Die eine ist: Im zweiten Amendment gab es eine Entblindung. Wann war das? Gerade unter diesem Aspekt: Wie valide ist das eigentlich vorher? Im Hinblick auf die Randomisierung hatten Sie das ja gerade referiert.

Die andere Frage ist: Der primäre Endpunkt wurde so oft geändert, dass ich gar nicht mehr durchgestiegen bin und Ihre Hilfe brauche zur zeitlichen Einordnung.

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Zur zweiten Frage. Das ist tatsächlich dem geschuldet, dass wir diese Studie in Planung und auch schon zu Beginn durch dieses Amendment, das von der amerikanischen Lebergesellschaft bezüglich SVR24 zu SVR12 eingeführt wurde – Professor Grandt hat das eben schon erwähnt –, an den dann gültigen Standard anpassen mussten, sodass wir von SVR24 bzw. SVR zu Woche 72 nach Beginn dann auf SVR12 amendet haben, das aber sehr inline mit dem Empfehlungen, die die amerikanische Lebergesellschaft zusammen mit der europäischen Lebergesellschaft aufgestellt hat.

Die erste Frage war, wann entblindet wurde. Da muss ich ehrlicherweise an meine Kollegen weitergeben.

**Frau Dr. Mehnert (Janssen-Cilag):** Da müsste ich nachsehen. Wenn ich es herausfinde, sage ich es Ihnen gleich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Während Frau Mehnert nachsieht, können wir die Zeit nutzen. – Frau Grell, Sie können Ihre letzte Frage stellen.

**Frau Dr. Grell:** Wenn Sie ohnehin gerade nachsehen: Wie viele Patienten waren bei der Entblindung und wie viele Patienten waren bei der Änderung des SVR-Endpunktes – der betraf ja dann auch den sekundären und 60 usw. – etwa randomisiert?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann jetzt wie schnell darauf antworten? Können Sie das heute noch, oder reichen Sie das nach?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Frau Mehnert ist sehr schnell. Ich hoffe, sie schafft das. – Ein Versuch einer Antwort: Die Verblindung bezog sich auf – – Sie wissen ja offensichtlich, was entblindet wurde. Wir hatten ja in allen Studien einen entblindeten virologischen Monitor installiert, um zu verhindern, dass Patienten unnötig lange behandelt werden. Darum dreht sich Ihre Frage aber nicht, oder?

**Frau Dr. Grell:** Ich lese es einfach vor:

In the second amendment, the sponsor clarified the guidelines for the unblinding of subjects to ensure that patients failing treatment were able to pursue alternative treatment options ...

Da war die Frage: Haben Sie alle einfach entblindet? Wen haben Sie wann wie entblindet? Zu welchem Zeitpunkt wurde das gemacht?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Nein. Das war eine Entblindung, die auf Wunsch des Investigators bzw. des Patienten möglich war. Eine Notfallentblindung ist ja immer möglich, aber das war tatsächlich ein Angebot an die Patienten. Man konnte dem Patienten, wenn der entblindete virologische Monitor gesagt hat, man müsse die Therapie stoppen, da dieser Patient in keinem Weg auf eine Heilung zulaufen konnte, in der Zeit, als schon Telaprevir und Boceprevir auf den Markt kamen, sagen: Du hast das und das bekommen. Wenn Gefahr im Haus ist, darfst du jetzt noch einmal neu behandelt werden für den Fall, dass es Placebo war. – Das war der Hintergrund dieser Anpassung. Das ist nur im Einzelfall genutzt worden für einzelne Patienten, die im Placeboarm gestoppt werden mussten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also subjektiv – so verstehe ich das – und keine generelle Entblindung?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Nein, überhaupt nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich frage Sie, Frau Grell: Wenn das so ist, ist dann die Recherche noch notwendig? Wie wollen Sie jetzt damit umgehen?

**Frau Dr. Grell:** Ich hätte angesichts der vielfachen Änderung zum SVR noch gerne gewusst, wie viele Patienten eigentlich randomisiert waren, als der SVR zu 12 geändert wurde. War das kurz vor Ende, oder wurde das gleich zu Anfang gemacht?



**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Ich kann die Frage nicht beantworten. Frau Mehnert würde nachsehen. Wir können das dann im Laufe der Anhörung noch ergänzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wenn das hier möglich wäre, wäre es natürlich gut, ansonsten wäre meine Bitte: danach as soon as possible. – Frau Grell, Sie sind mit Ihrem Fragen zu Ende? – Dann Frau Bickel und danach Herr Professor Sarrazin.

**Frau Bickel:** Ich muss leider noch einmal auf etwas zurückkommen, das vor einer Viertelstunde Thema war. Sie sprachen von einer Phase III-Studie, in der auch die Kombination Simeprevir/Sofosbuvir getestet wird. Dazu soll es Daten im Jahr 2015 geben. Ist die Vergleichsgruppe die gleiche wie bei der COSMOS-Studie, oder ist das eine andere Vergleichstherapie?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Es wird dort in Analogie, wie wir das heute ja schon mehrfach gehört haben, keine Kontrolle zum Beispiel gegen pegyliertes Interferon und Ribavirin geben. Es sind genau genommen zwei Studien: Die eine Studie ist einarmig; das sind Patienten mit Leberzirrhose, die alle 12 Wochen behandelt werden. Die zweite Studie ist zweiarmig, wo 8 gegen 12 Wochen verglichen werden. Aber es wird keinen Vergleich gegen eine andere Therapie geben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Bickel? – Keine. Dann eine zweite Frage.

**Frau Bickel:** Die zweite Frage bezieht sich auf mögliche Resistenzen unter einer Therapie mit Simeprevir. Vielleicht können da die Kliniker antworten: Wie schätzen Sie die Resistenzbildung ein? Erfahrungen gibt es ja wahrscheinlich noch nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer kann antworten? – Herr Professor Sarrazin, Sie sind sowieso dran. Sie könnten diese Frage beantworten. Wenn dann keine weitere Nachfrage mehr kommt, wären Sie weiter dran. Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Zunächst zu Ihrer Frage zu den Resistenzen. Ich denke, da sollten wir unterscheiden zwischen der Therapie, über die jetzt die meiste Zeit gesprochen wurde, nämlich Peginterferon alfa, Ribavirin plus Simeprevir, und den interferonfreien Therapien, von denen wir reden, wenn wir von der Praxis sprechen. Eine Resistenz gegenüber dem Hepatitis-C-Virus führt dazu, dass das direkt antivirale Medikament nicht mehr richtig funktioniert, weil einfach die Bindung an das Hepatitis-C-Virus-Protein gestört ist. Da wir aber die Substanz nicht alleine geben, ist die Beurteilung der Bedeutung einer Resistenz sehr komplex.

Wenn man eine Monotherapie machen würde, zum Beispiel mit Simeprevir – das gilt auch für Boceprevir, Telaprevir und andere direkt antivirale Substanzen –, und man hat zufällig einen Patienten, der schon vorher eine Resistenz trägt, dann funktioniert die Therapie natürlich entweder gar nicht oder schlecht, auf jeden Fall bekommt man den Patienten damit sicher nicht geheilt.

Nimmt man aber andere Medikamente mit hinein, dann kommt alles darauf an, ob die anderen Medikamente wirken oder nicht. Wenn man zum Beispiel ein zweites direkt antivirales Medikament hereinnimmt, dann würde dieses Medikament ja wirken, weil es an einem anderen Protein bindet und es deswegen nicht wichtig ist, ob da eine Resistenz bei Simeprevir vorliegt. Nimmt man jetzt aber Interferon alfa und Ribavirin mit rein, dann ist auch wichtig, ob Interferon alfa und Ribavirin wirken oder nicht. Das hängt vom Genom, vom Immunsystem, von der Konstitution, von der Zirrhose des Patienten ab. Darum unterteilen wir Patienten, die auf Interferon ansprechen oder nicht, in solche, die einen Virusabfall haben, und in solche – die nennen wir dann später Null-Responder –, bei denen das Virus unter Interferon alleine gar nicht abgefallen ist. Darum ist es auch nicht überraschend, dass immer

dann eine Resistenz gegenüber zum Beispiel Simeprevir eine Rolle spielt, wenn wir einen Patienten haben, der nicht auf Interferon anspricht, mit anderen Worten: einen Null-Responder auf Interferon. Dann führen solche Resistenzen sofort dazu, dass es zu einem Virusdurchbruch kommt, weil es ja quasi eine Monotherapie mit Simeprevir ist.

Zusammenfassend kann man sagen: Die Resistenzen spielen eine Rolle, aber immer im Kontext der Sensitivität gegenüber den anderen Substanzen. Wenn wir direkt eine antivirale Kombinationstherapie nehmen, dann wird die Wahrscheinlichkeit natürlich geringer, je mehr Substanzen man addiert und wenn es Substanzen sind, gegen die es keine primären Resistenzen gibt. Aktuell geht es ja um eine Kombinationstherapie mit Sofosbuvir. Für Sofosbuvir, ein Nukleotid-Analogon, gibt es keine primären Resistenzen vor Therapiebeginn; das ist bisher bei keinem einzigen Patienten nachgewiesen worden. Deswegen spielen dann auch Resistenzen keine so große Rolle mehr, bzw. aus den Daten, die wir bisher haben, ist das zumindest nicht ablesbar. – Ist die Frage damit einigermaßen beantwortet?

**Frau Bickel:** Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel, haben Sie eine weitere Frage? – Nicht.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Dann sage ich noch ganz kurz etwas zu zwei Punkten, die vorhin diskutiert wurden. Einmal möchte ich etwas zum CC-Genotyp sagen. Es geht da ja um einen Wirts-Polymorphismus, also um einen genomischen Polymorphismus des Patienten. Da war die Frage: Sollte man diese Subgruppe genauer betrachten oder nicht? Obwohl – ich wiederhole es noch einmal – diese Simeprevir/Peginterferon/Ribavirin-Therapie in der Praxis keine Rolle spielt, möchte ich einen Aspekt mit zu Gehör bringen, der sehr wichtig ist: Der wesentliche Vorteil ist ja gar nicht unbedingt, dass die SVR-Raten gleich groß oder ein bisschen höher sind, als wenn man nur Interferon/Ribavirin alleine nehmen würde, sondern der wesentliche Vorteil für die Patienten besteht darin, dass sie nur halb so lange behandelt werden müssen; statt einer 48-Wochen-Therapie ist es eine 24-Wochen-Therapie. Das macht den entscheidenden Unterschied aus. Ob man ein halbes oder ein ganzes Jahr Interferon bekommt, macht einen erheblichen Unterschied aus. Darin liegt für die Patienten der wesentliche Gewinn, auch wenn sich das in der SVR-Rate kaum als Unterschied bemerkbar macht.

Der zweite Punkt – dieser geht auch noch einmal ans IQWiG –: Sie hatten gesagt, dass Sie nicht so streng sind, was Studien angeht, um SVR als Surrogatparameter für harte Endpunkte wie Leberzirrhose mit Komplikationen, Tod usw. zu validieren. Das Problem hierbei ist, dass es ja eine Patientengruppe sein müsste, die einen SVR erreicht hat im Vergleich zu denen, die keinen SVR erreicht haben. Das heißt, man müsste die Vergleichsgruppe, die keinen SVR erreicht hat, bitten, jahrelang keine neue Therapie zu bekommen. Nur dann hätte man einen Vergleich, was passiert, wenn die Therapie nicht erfolgreich war, wenn ich das richtig verstanden habe. Das ist kaum möglich. Dann müsste ich ja jemandem, der nicht geheilt wurde, ein paar Jahre lang sagen: „Jetzt gucken wir mal, ob du eine Zirrhose oder Leberkrebs bekommst oder ob du an einer Lebererkrankung stirbst“, um zu schauen, ob der SVR-Patient profitiert hat. Das ist praktisch nicht möglich, weil solche Patienten dann natürlich eine neue Therapie verlangen, um ihre Erkrankung zu heilen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube aber, das war eher ein gewisses Missverständnis, oder? – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich glaube, Sie sprechen eher das Problem an, dass das Surrogat und der patientenrelevante Endpunkt sehr weit auseinander liegen, und weniger die Frage der Kontrolle in den Studien, um die es dann geht.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Genau. Um den Surrogatparameter zu validieren, müsste man eine gewisse Zeit warten; denn Leberkrebs bekommt man ja nicht innerhalb von ein paar Wochen, sondern das dauert Monate und Jahre. Auch bis man an einer Leberdekompensation stirbt, braucht es Jahre. Insofern ist ein gewisser zeitlicher Abstand notwendig, um die Validierung zu machen. Das ist kaum zumutbar.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler, noch einmal.

**Frau Dr. Wieseler:** In diesem Kontext vielleicht noch einmal zur Ergänzung. Wir haben in unserer Bewertung ja auch geschrieben – auch schon in den früheren Bewertungen zu Telaprevir –, dass wir SVR als ausreichend valide ansehen. Wir wissen aber nicht – dazu haben wir einfach keine Daten –, wie das Verhältnis zwischen SVR und Effekt auf den harten Endpunkt ist. Deshalb können wir nicht quantifizieren. Wir haben im Grunde genommen keinen Umrechnungsfaktor für die Effekte. Das ist das Problem, das wir haben, ganz unbenommen von der Schwierigkeit, diese Relation zu ermitteln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Sarrazin direkt dazu.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Da gebe ich Ihnen völlig recht. Das ist tatsächlich ein Problem. Aus den genannten Gründen sind diese prospektiven langfristigen Studien kaum durchführbar. Trotzdem gibt es – das hat Professor Grandt eben erwähnt – indirekte Evidenz durch retrospektive und auch prospektive Kohortenstudien von Patienten, die eine Therapie gemacht haben und dann in der Vergangenheit, in den letzten zehn Jahren, weil es keine Alternativen gab, notwendigerweise ohne Therapie geblieben sind. Wenn man alle Studien zusammenfasst – die Zahlen sind eindrucksvoll; wir haben eben von 28.000 Patienten gehört, wir haben ähnlich große Studien über lange Verläufe inzwischen auch aus Japan, aus Europa, aus den USA –, dann reden wir von ungefähr folgender Größenordnung: Mit SVR hat man ein Risiko, insbesondere bei fortgeschrittener Leberfibrose der -zirrhose, in den nächsten zehn Jahren noch ein Leberzellkarzinom zu entwickeln oder an einer Leberdekompensation zu erkranken, von ungefähr 1 bis 5 Prozent. Ohne SVR liegt das Risiko aber ungefähr bei 20 bis 30 Prozent, und zwar durchgängig in allen Studien, sodass wir als Fachgesellschaft daraus indirekt schon den Zusatznutzen aus unserer Sicht quantifizieren können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Rosien dazu? – Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Rosien (AkdÄ):** Ich bin jetzt von Herrn Sarrazin inhaltlich quasi schon überholt worden. Trotzdem möchte ich bei diesem Punkt zur Klärung nachfragen. Ich habe schon verstanden, dass Sie SVR12 akzeptieren. Wir betonen aber, dass dies auch quantifizierbar ist vor dem Hintergrund der Kohortenstudien, die ja SVR und „Was passiert dann?“ vergleichen und zu einer Senkung der Gesamtmortalität und der erkrankungsspezifischen Mortalität kommen. Das ist ja der entscheidende Schritt, um daraus eine Quantifizierung abzuleiten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das war eine Frage ans IQWiG. Ich bin jetzt etwas irritiert. Wir machen hier keinen Streit zwischen der Wissenschaft. – Frau Wieseler noch einmal.

**Frau Dr. Wieseler:** Dazu ganz kurz und abschließend, dass wir diesen Zusammenhang nicht für abschließend beschreibbar halten und deshalb den Schritt vom SVR auf die nachgelagerten Endpunkte quantitativ im Moment nicht gehen können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So ist die Position des IQWiG. Sie vertreten eine andere Auffassung. Da werden wir hier an diesem Tisch keinen Konsens in der Dogmatik der Bewertung herbeiführen können. – Frau Müller, Sie hatten sich vor längerer Zeit gemeldet.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Schon vor sehr langer Zeit.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich bitte um Nachsicht, aber ich habe keinen Einfluss darauf, wie lang die Beiträge von verschiedenen Seiten sind. Wenn Kolleginnen und Kollegen von Ihnen vier oder fünf Fragen stellen, dann habe ich die abzuarbeiten. Sie sind hier vermerkt, aber es geht nach der Reihenfolge. Ich behalte mir hier vor, trotzdem Sachzusammenhänge abzuklären.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Okay. – Ich will noch einmal ganz zum Anfang zurückgehen, und zwar zu der Frage, ob es sich um einen adjustierten oder nicht adjustierten Vergleich handelt. Bei den Daten, die mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht wurden, und zwar für den Genotyp 4, hatte ich nicht so ganz verstanden, ob da unterschiedliche Auffassungen bestehen, ob das adjustiert ist. Mein letzter Stand war: Ich glaube, Sie, Frau Mehnert, hatten gesagt, der sei adjustiert im Unterschied zu den HIV-koinfizierten Patienten.

**Frau Dr. Mehnert (Janssen-Cilag):** Ja.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Und das IQWiG hatte ich so verstanden, dass es nicht adjustiert war. Meine Frage: Habe ich das falsch verstanden, oder gibt es einfach unterschiedliche Auffassungen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Mehnert, antworten Sie bitte zunächst, dann können wir Frau Wieseler hören.

**Frau Dr. Mehnert (Janssen-Cilag):** Zum Genotyp 4. Beim indirekten Vergleich handelt es sich um einen sogenannten Matching-Adjusted Indirect Comparison, das heißt ein matching-adjustierter indirekter Vergleich, den wir durchgeführt haben, wobei wir ausgehend von einer Literaturrecherche die Studien identifiziert haben, die Genotyp-4-Patienten mit der Vergleichstherapie in ausreichender Länge mit dem richtigen Interferon behandelt haben, was eben auch in der Simeprevir-Studie verwendet wurde, und haben basierend auf einem direkten, wenn man so will, Vergleich mit einer Studie unsere Daten, das heißt die Daten der RESTORE-Patienten, Patienten aus unserer Genotyp-4-Studie auf die Population der Vergleichsstudie adjustiert. Insofern fand eine Adjustierung statt. Die Methodik, die wir verwendet haben, ist ein sogenannter Matching-Adjusted Indirect Comparison, der in der Literatur beschrieben wird, auf den wir uns auch bezogen haben. Von daher ist unsere Auffassung schon die, dass wir einen adjustierten Vergleich durchgeführt haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Mehnert. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Es ist richtig, was Sie beschreiben. Sie haben im Grunde genommen ein Matching von Patienten vorgenommen. Wenn wir sagen, wir machen einen adjustierten indirekten Vergleich, dann meinen wir einen Vergleich über einen Brückenkomparator, der die Randomisierung aufrechterhält. Das ist mit Ihrem Verfahren nicht gegeben. Wir sprechen hier einfach von unterschiedlichen Arten von Adjustierung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Wieseler. – Ich schaue jetzt mal in die Reihen der Vertreter GKV, KBV, DKG, Patientenvertretung. Gibt es noch Fragen zu der Thematik? – Frau Beggerow.

**Frau Beggerow:** Zwei Sachen möchte ich noch erfragen. Zum einen: Wir haben ja schon über Relapse bzw. Non-Responder bzw. Resistenzen gesprochen. Mich würde interessieren, ob Sie auch ein Relapse bzw. Non-Response auf Telaprevir bzw. Boceprevir untersucht haben.

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Ganz kurze Antwort: Nein. Es ist in keiner einzigen Studie ein solcher Patient eingeschlossen worden. Im Umkehrschluss war ein definiertes Ausschlusskriterium für alle Studien: Vorbehandlung mit wie auch immer gearteten direkt antiviralen Medikamenten – und da waren die Proteaseinhibitoren eingeschlossen.

**Frau Beggerow:** Ganz kurz dazu noch: Gibt es einen spezifischen Grund, warum?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Es gibt den Grund, dass es zwischen den Proteaseinhibitoren der ersten Generation – Boceprevir, Telaprevir – und dem Simeprevir Kreuzresistenzen gibt. Das heißt, wenn eine Therapie auf Telaprevir zum Beispiel nicht funktioniert hat, besteht die Möglichkeit, dass der Patient eine Resistenz persistierend trägt und dass dann Simeprevir nicht gut wirkt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Schafberger, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Schafberger:** Wir schauen jetzt auf Studien mit Simeprevir, vor allem mit Interferon. Wir wissen gleichzeitig, das wird im Prinzip nicht mehr eingesetzt. Wir raten als Patientenorganisationen auch nicht dazu, das jetzt noch einzusetzen, wenn nicht jemand es unbedingt braucht. Aber die Frage ist: Warum gibt es erst so spät oder so wenige Studien mit anderen direkt wirkenden antiviralen Substanzen und wie kann man das in Zukunft besser sicherstellen, dass wir das früher haben?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Ich stimme Ihnen zu: „Zu spät, ja“, aber nicht, weil wir langsam sind, sondern weil die Entwicklung in der Hepatitis C sich einfach in einem derartigen Wirbelsturm bewegt hat. Sie müssen sich vorstellen, als die COSMOS-Studie geplant wurde, also die Studie zum kombinierten Einsatz Simeprevir mit Sofosbuvir, da war das derartig ins Blaue gedacht. Es gab erste Hinweise von der Firma Roche, dass man vielleicht ohne Interferon heilen könnte. Darauf ist man gesprungen, aber dass letztlich so überzeugende Ergebnisse entstanden sind, ist wunderbar, aber auch ein klein bisschen der Grund, warum nicht großflächig solche Kombinationen geplant wurden. Das ist ja mittlerweile erfolgt, und es gibt tatsächlich auch ein groß angelegtes Programm aller beteiligten Unternehmen. Nur, wo wir stehen, ist einfach auch ein bisschen der Schnelligkeit der Entwicklung geschuldet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für die Antwort. – Frau Wieseler, dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht in diesem Kontext noch mal ganz kurz: Sie haben eben die Nachfolgestudie der COSMOS-Studie im Grunde genommen geschildert, wo Sie sagen, dass Sie jetzt die Simeprevir-Kombi 8 vs. 12 Wochen testen. Da frage ich mich jetzt auch im Kontext der Frage von Herrn Schafberger: Wäre es nicht sinnvoll, diese Studien mit Therapiealternativen zu machen, um die Information zu erhalten, die uns da weiterbringt?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Wenn Sie jetzt in Richtung Therapiealternative drei statt zwei Medikamente gehen, dann stimme ich Ihnen zu. Das machen wir, das planen wir und darüber denken wir zusätzlich nach. Aber konkret geht es jetzt darum, dass wir mit der Kombination Simeprevir und Sofosbuvir eine extrem wirksame und gut verträgliche Kombination haben und wir nur dem Problem Rechnung tragen, dass die entsprechende Studie bisher eine Phase II mit überschaubarer Patientenzahl war. Das wollen wir jetzt in Phase III quasi nachliefern, und ich halte das für eine ausgesprochen wichtige Frage. Es ist nicht die einzige, die wir untersuchen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Dr. Simon, Sie hatten sich gerade gemeldet. Ich schaue ein wenig auf die Uhr. Wir sollten so langsam zum Schluss der Anhörung kommen. – Herr Dr. Simon.

**Herr Dr. Simon (bng):** Ich wollte nur darauf hinweisen, dass die Datenlage zwar überschaubar, aber immerhin sehr gut ist, was die COSMOS-Studie angeht. Wir als Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen sehen den größten Vorteil in der Kombinationstherapie von Simeprevir und Sofosbuvir. Wir haben bei allen 40 Patienten in der Kohorte 2 eine SVR12 von 93 Prozent. Selbst mit den neuen Therapien, Sofosbuvir, Interferon und Ribavirin, sind wir bei 80 Prozent. Man schaue sich einmal alte Zahlen bei Leberzirrhose-Patienten an; bei den vorherigen Therapien lagen wir bei maximal 50 Prozent und auch darunter, bei Null-Respondern unter 30 Prozent. Ich denke, die Daten, die da sind, sind einfach überzeugend gut und sollten unserer Meinung nach auch eindeutig zu einer Zusatznutzenbewertung führen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, gut. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Eine ganz kurze Verständnisfrage, weil eben die Fortführung der COSMOS-Studie in den USA vom IQWiG noch einmal angesprochen wurde. Sie hatten ja gesagt, Sie vergleichen hier nicht mit anderen aktiven Comparators, also anderen Therapieschemata, sondern zwei unterschiedliche Therapiedauern, 12 Wochen, was ja schon kurz ist, gegen 8 Wochen, was noch kürzer ist. Wie ich das verstanden habe, hat man die ersten Ergebnisse im März 2015 zu erwarten. Ich habe das eben aber so verstanden: Sie denken darüber nach, da eventuell auch noch ein anderes Therapieschema mitlaufen zu lassen. Wie kann ich das verstehen bei einer Studie, bei der man in einem halben Jahr Ergebnisse hat? Oder wie ist da der Stand?

**Herr Dr. Biermer (Janssen-Cilag):** Das ist ein Missverständnis. Die reine Studie ist fertig und komplett rekrutiert. Daran wird nichts mehr geändert. Es gibt keinen Kontrollarm. Worüber wir natürlich nachdenken, ist, was noch möglich ist. Das ist aber rein spekulativ für die Zukunft und nicht druckreif.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Professor Sarrazin, Sie hatten sich vor einiger Zeit gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Ich möchte dazu eine kurze Frage stellen und noch kurz etwas sagen, weil ja nun die COSMOS-Studie angesprochen wurde und sie eigentlich international und natürlich auch in Deutschland als der eigentliche Durchbruch bei der Zulassung von Simeprevir angesehen wird. Wir reden inzwischen ja nicht mehr nur von den Patienten aus der COSMOS-Studie, sondern von über 900 Patienten, die in den USA und Europa nach Zulassung behandelt wurden, wo SVR-Raten in der Größenordnung von 90 Prozent bestätigt wurden, sodass wir hier sicherlich eine große Evidenz haben, dass das gerade für die schwierig zu behandelnden Zirrhotiker, die eine Kontraindikation gegen Interferon haben, eine hocheffektive und einzige Therapiemöglichkeit darstellt. Nun meine Frage an das Gremium, weil ich aus dem IQWiG-Bericht entnommen habe, dass diese

Therapie überhaupt nicht beurteilt wurde: Wird sie denn bewertet werden? Denn das wäre im Sinne der Patienten in Deutschland und durchaus im Sinne der Pluralität der Verfügbarkeit von Medikamenten interferonfreier Natur zur Behandlung der Patienten auch von besonderer Wichtigkeit.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Sarrazin, ganz ehrlich: Das ist eine Anhörung, das ist jetzt keine Fragerunde an den G-BA bzw. den Unterausschuss. Man wird sich sicherlich mit der Thematik beschäftigen; es mag sein, dass es noch einmal den Hintergrund spielt für ein Thema, das von der AkdÄ angesprochen worden ist, Thema Befristung und und und. Das wird aber dann in den nachgehenden Beratungen thematisiert werden.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS u. DGIM):** Ich wollte ja nur wissen, ob es primär ausgeschlossen ist oder nicht. – Nein, es ist nicht ausgeschlossen, trotz fehlender Beurteilung durch das IQWiG.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Der Unterausschuss Arzneimittel ist sehr souverän in seiner Entscheidungsfindung. Mehr sage ich zu der Thematik nicht.

Ich schaue in die Runde. Es gibt jedenfalls auf der Agenda keinen, der noch Fragen dazu hat. Herr Fleischmann, sie kennen den Brauch hier: Theoretisch, wenn Sie möchten jedenfalls auch praktisch, hätten Sie oder wer auch immer von Ihnen noch einmal die Möglichkeit zu einem Schlussvotum, einem Resümee aus Ihrer Sicht. – Wenn Sie wollen, haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Gerne, und ganz kurz. Zunächst zu der Frage von Frau Grell. Wir würden das nachreichen. Das Thema, wann genau und wie viele Patienten da schon randomisiert worden sind, ließ sich jetzt auf die Schnelle nicht herausfinden. Dazu und auch zu dem Thema mit der Entblindung bekommen Sie ein ganz klares Statement von uns.

Ich glaube, wir haben in der Anhörung gesehen, dass die Hepatitis C ein sich sehr schnell entwickelndes Feld ist, was sicherlich auch die Bewertung vor gewisse Herausforderungen stellt. Wir haben relativ deutlich gesehen, dass Simeprevir hier durchaus ein Fortschritt ist im Rahmen der Hepatitis-C-Therapie, dazu einiges beiträgt, auch mit dem Studienprogramm, wie es momentan mit qualitativ hochwertigen Studien vorliegt, gut beiträgt, und klare Ergebnisse liefert. Nichtsdestotrotz muss man natürlich auch das Thema „interferonfreie Therapie“ im Blick haben und sehen, wie sich das entwickelt.

Ich glaube, Sie haben in der Bewertung zu Sofosbuvir eine ganz klare Formulierung dafür gefunden, wie man mit dem Thema umgeht. Wir würden uns natürlich wünschen, wenn eine solche Formulierung bei uns auch entsprechende Anwendung finden würde.

Ansonsten bedanke ich mich für Ihre Fragen und stehe natürlich für weitere Punkte gern zur Verfügung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Fleischmann. Also Fragen ergeben sich jetzt jedenfalls nicht. Wir werden natürlich die Beratung dazu aufnehmen.

Ich bedanke mich bei allen Anwesenden für die Anhörung, für die Antworten und Anregungen, die Sie gegeben haben. Ich bedanke mich insbesondere bei den Klinikern für die entsprechenden Auskünfte.

Ich schließe dann diese Sitzung ganz formell. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 12.56 Uhr