

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Daclatasvir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2015
von 09.02 Uhr bis 10.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Meier
Herr Neugebauer
Herr Nouvertné
Herr Dr. Abenthum

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

Herr Dr. Biermer
Herr Dr. Wirth

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

Herr Dr. Kleine
Frau Dr. Schwarz

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

Frau Dr. Prasad

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

Frau Dr. Becker
Frau Ortlieb

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):**

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

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

Herr Dr. Rosien
Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Wedemeyer

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

Herr Dr. Simon

Beginn der Anhörung: 09.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ganz herzlich willkommen zum ersten Anhörungstermin im neuen Jahr im Rahmen der Stellungnahmen nach § 35a. Ich wünsche Ihnen alles Gute. Wir werden uns ja im Verlauf des Jahres alle in wechselnder Besetzung sicherlich noch häufiger sehen.

Ich will zuerst darauf hinweisen, dass wir versuchen müssen, relativ zügig diese Anhörung durchzuführen, weil wir heute das große Vergnügen von sieben Anhörungen haben. Das geht von Hepatitis C über Alkoholreduktionsmittel bis hin zu anderen Obliegenheiten.

Wir beschäftigen uns im Rahmen des jetzigen mündlichen Anhörungsverfahrens mit einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a. Es geht um einen Wirkstoff zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Zugrunde liegt der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November 2014. Wir werden uns heute nach meiner Einschätzung schwerpunktmäßig mit vier Fragestellungen beschäftigen müssen.

Zum einen geht es um den Genotyp 1 und hier um die Frage, ob die Eignung des Matching-adjustierten indirekten Vergleichs und der Benchmarking-Analyse zum Nachweis eines Zusatznutzens für die Bewertung, die wir anzustellen haben, von Belang ist. Hier hat das IQWiG ja sehr kritische Anmerkungen gemacht.

Dann werden wir uns mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Therapieversagern einer Triple-Therapie auf Versager einer dualen Therapie beschäftigen müssen. Hier sehe ich durchaus Diskussionsbedarf.

Dann geht es beim Genotyp 4 mit Blick auf die vom pU in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen um die Frage, ob die RTCs, die hier Gegenstand der Beurteilung sind, als robust anzusehen sind.

Außerdem geht es um die Frage, ob die Genotypen 2 und 3, also die Therapienaiven ohne Zirrhose, von der Zulassung umfasst sind und was hier möglicherweise an weiteren Schritten durch den pharmazeutischen Unternehmer geplant ist.

Selbstverständlich soll das keine abschließende Beschreibung der Diskussionspunkte sein. Sie können natürlich auch andere Dinge ansprechen.

Ich muss der guten Ordnung halber einmal kurz die Anwesenheit abfragen: Ich begrüße für BMS Herrn Neugebauer, Frau Dr. Meier, Herrn Nouvertné und Herrn Dr. Abenthum, von Janssen Herrn Dr. Biermer und Herrn Dr. Wirth, von AbbVie Herrn Dr. Kleine und Frau Dr. Schwarz, von Gilead Frau Dr. Prasad, von MSD Frau Dr. Becker und Frau Ortlieb, dann Herrn Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, Frau Orben und Herrn Rasch – wir werden uns ja den ganzen Tag sehen – vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Herrn Dr. Rosien und Herrn Dr. Wille von der AkdÄ, Herrn Professor Wedemeyer von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin sowie Herrn Dr. Simon vom Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen. – Ist jemand nicht aufgerufen worden? – Nein, es sind alle aufgerufen worden.

Noch ein kurzer technischer Hinweis: Wenn Sie sich melden und einen Wortbeitrag abgeben, bitte Namen, Unternehmen bzw. Entsendeorganisation angeben, weil wir Wortprotokoll führen.

Ich schlage vor, eine kurze Einführung durch den pharmazeutischen Unternehmer zu geben; Herr Neugebauer, nehme ich an, wird es machen. Bitte, wenn möglich, auch auf die von mir adressierten Themen eingehen. Danach würden wir mit einer Fragerunde fortfahren. – Bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Erst einmal einen schönen guten Morgen auch von meiner Seite und vorab vielen Dank, dass Sie uns heute die Möglichkeit geben, hier eine kurze Eingangsdarstellung bzw. -erklärung zur aktuellen Bewertung abzugeben und dann anschließend auf Ihre offenen Fragen einzugehen. Ich möchte ganz kurz an der Stelle – Sie hatten es schon kurz getan, Herr Hecken – mein Team vorstellen. Herr Abenthum wird heute zu dem Thema Zulassung sprechen, Frau Dr. Meier zum Thema „in der Medizin“. Fragestellungen hierzu bitte an sie. Fragen, die die Epidemiologie oder die Kosten betreffen, wird Herr Nouvertné gerne an dieser Stelle beantworten. Mein Name ist Dierk Neugebauer. Ich bin Mitglied der Geschäftsleitung bei Bristol-Myers und unter anderem für den Geschäftsbereich AMNOG-Prozess zuständig; der fällt mit in mein Ressort hinein.

Vielleicht gleich zum Inhaltlichen. Sehr geehrte Damen und Herren, an dieser Stelle ist ja in der jüngsten Zeit schon häufiger über Hepatitis C gesprochen worden, sodass wir, denke ich, hier nicht im Detail noch einmal Informationen zur Erkrankung wiederholen müssen. Aber gestatten Sie mir dennoch in diesem Zusammenhang eine kurze Bemerkung vorab: Ich weiß, dass wir heute über den Zusatznutzen sprechen – das ist ganz wichtig – und nicht über den Preis des Produktes. Obwohl Daklinza[®] bewusst deutlich unter dem Preis vergleichbarer Arzneimittel eingeführt worden ist, bin ich über die Trennung von Preisverhandlung und Nutzenbewertung an dieser Stelle sehr froh. Ich bin aber der Überzeugung, dass Preise über den Markt im Wettbewerb geregelt werden. Sie werden, wie gesagt, auch anschließend zusätzlich über die Krankenkassen noch einmal verhandelt, sodass auch dies geklärt ist. Gestatten Sie mir diese kleine Anmerkung, weil es mir sehr wichtig war, das auch hier in diesem Gremium noch einmal zu betonen, obwohl Sie mit dem Preis ja so weit nichts zu tun haben. Das ist mir schon bekannt.

Nun zum Nutzen von Daklinza[®]. Ich fasse folgende Punkte kurz zusammen: Daklinza[®] hat einen neuen Wirkansatz und ist der erste und einzige frei kombinierbare NS5A-Inhibitor. Die Zulassung ermöglicht Patienten mit verschiedenen Genotypen eine interferonfreie Therapie, insbesondere Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung und erfolglos vorbehandelten Patienten, zum Beispiel nach Proteaseinhibitor-Versagen. Für über 95 Prozent der betroffenen Patienten bedeutet das eine Heilung ihrer HCV-Erkrankung. Die Kombinationsbehandlung geht mit einer exzellenten Verträglichkeit einher, sodass zum Beispiel die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen sehr gering war. Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren eine Rarität. Auch Patienten mit der schwer zu behandelnden Hepatitis C-Genotyp-3-Infektion profitieren hiervon. Hier zeigen gerade die jüngst vorgestellten Daten aus der ALLY-3-Studie, die Ihnen auch bereits vorliegen, dass mit Daklinza[®] in Kombination mit Sofosbuvir bei über 90 Prozent der nicht vorbehandelten als auch der vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose bereits nach 12 Wochen Therapie eine anhaltende Virenfreiheit erreicht wurde, was, denke ich, schon beeindruckend ist, wenn man sich die Ergebnisse hier noch einmal anschaut.

Aus der IQWiG-Bewertung könnte man den Schluss ziehen, dass wir als BMS unsere Hausaufgaben nicht gemacht haben. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme bereits unsere Standpunkte, auch anhand neuer Evidenz, erläutert und würden heute gerne, wie von Ihnen, Herr Hecken, bereits eingangs empfohlen, insbesondere auf die abweichenden Punkte, die Sie zum Teil schon kurz angesprochen haben, noch einmal eingehen: die Interpretation des Zulassungsumfangs durch das IQWiG,

Nichtberücksichtigung der primären Zulassungsstudie 040 Daclatasvir und Sofosbuvir – das wären Punkte, die uns noch einmal interessieren –, die Nichtberücksichtigung der Studie 042 Daclatasvir plus PEG-Interferon und Ribavirin bei den Genotyp-4-Infektionen, die Nichtberücksichtigung der indirekten Vergleiche. Ich glaube, da gibt es sehr starke Überlappungen zu den Punkten, die Sie auch vorhin noch einmal adressiert haben. Der eine oder andere Punkt kommt vielleicht noch ergänzend dazu. Diese Aspekte würden wir gerne kurz darstellen und dann auch mit Ihnen gerne Ihre Fragen diskutieren, aber auch Ihre Fragen dazu gerne beantworten.

Die Frage ist: Warum stehen wir heute vor dieser Situation? Das ist eine berechtigte Frage. Die primäre Zulassungsstudie 040, die wir auch als eine Phase-II-Studie bezeichnen können, konnte mit einer rein oralen Behandlung, das heißt insbesondere ohne das nebenwirkungsreiche Arzneimittel PEG-Interferon, Heilungsraten von über 90 Prozent zeigen. Gerade auch erfolglos mit Proteaseinhibitoren der ersten Generation vorbehandelte Patienten haben profitiert, und alle Patienten haben SVR erreicht. Ich denke, das ist schon bezeichnend. Die Therapie war zudem für die behandelten Patienten sehr verträglich. Vor dem Hintergrund dieser herausragenden Ergebnisse wurde von der europäischen Zulassungsbehörde signalisiert, dass auf Basis dieser Studie – also Phase II – eine Zulassung für diese Kombination sinnvoll und möglich erscheint.

Wir standen also vor der Entscheidung, meine Damen und Herren, auf dieser Basis die Zulassung zu beantragen, um diese Therapie den an Hepatitis C leidenden Patienten zugänglich zu machen, oder noch auf den Abschluss und die Auswertung der Phase-III-Studien zu warten. Wir haben uns bewusst für die frühe Nutzenbewertung der Patienten auf der Basis der frühen Zulassungsdaten – Phase II – entschieden, wohlwissend – und ich betone: wohlwissend –, dass diese Studie die IQWiG-Kriterien nicht erfüllen kann. Wäre es vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs eine echte Alternative gewesen, sich dagegen zu entscheiden? – Ich denke nicht. Dass diese vorgelegte Evidenz, immerhin die primäre Zulassungsstudie, dann so gar nicht gewürdigt wurde, war für uns schon etwas überraschend, vielleicht auch etwas befremdend. Ich sage das an dieser Stelle; darüber werden wir nachher noch einmal diskutieren. Immerhin hat man zum Zeitpunkt unserer Einführung, nämlich die Einführung der zweiten Generation der direkt antiviral wirksamen Medikamente, mit etwa 3.000 bis 4.000 Hepatitis C-bedingten Todesfälle jährlich in Deutschland gerechnet.

Bereits vor Einreichen der Zulassung hat die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA ein Härtefallprogramm empfohlen, damit schwerkranke Patienten ohne weitere Therapieoptionen mit dieser Kombination behandelt werden können. Erst zum vierten Mal hatte die EMA überhaupt eine solche Empfehlung ausgesprochen, was, glaube ich, in dem Zusammenhang auch bezeichnend ist. Die Empfehlung wurde von BMS schnell in Deutschland umgesetzt und knapp 400 schwerstkranke Patienten in Deutschland konnten vor Markteinführung damit behandelt werden. BMS hat für diese Patienten kostenfrei diese Arzneimittel zur Verfügung gestellt. Wir reden hier – insbesondere adressiert an die Vertreter des GKV-Spitzenverbandes – immerhin von Arzneimitteln im Wert von über 12 Millionen Euro, die im Rahmen des Härtefallprogramms kostenfrei zur Verfügung gestellt worden sind. Die Zulassung selbst wurde dann zur beschleunigten Bearbeitung durch die EMA angenommen und wurde durch die Europäische Kommission am 22. August letzten Jahres erteilt. Die EMA hat mit Akzeptanz der 040er-Studie und der beschleunigten Bearbeitung des Zulassungsverfahrens vor dem Hintergrund des medizinischen Bedarfs und der Studienergebnisse gleich doppelt diese Zulassung beschleunigt.

Lassen Sie mich auch kurz die 042er-Studie, die schon durch Sie, Herr Hecken, angesprochen worden ist, und die indirekten Vergleiche betrachten. In der Studie 042 wurde Daklinza® mit PEG-Interferon und Ribavirin im Vergleich zu Placebo plus PEG-Interferon und Ribavirin in Genotyp 4 untersucht. Die Zulassungsbehörden haben uns diese Daten für den Genotyp 4 nahegelegt und als sehr wichtig erachtet. Die Kritikpunkte des IQWiG zu dieser Studie konnten wir nicht ganz nachvollziehen.

Zum Zeitpunkt der Studie wurden in der klinischen Praxis eine PEG-Interferon- und Ribavirin-Therapie laut S3-Leitlinie in der Studie angewendet, und bei Erreichen der Stopp-Regeln wurde die Therapie abgebrochen.

Bezüglich der indirekten Vergleiche haben wir in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt und begründet, dass die gewählten Selektionskriterien nach unserer Meinung ausreichend sensitiv sind und nicht zum Ausschluss von über indirekte Vergleiche verwendbaren Studien führen. Mit der Vorbereitung der Zulassungsunterlagen wurde ein Phase-III-Studienprogramm aufgestellt, was sehr wichtig war und was Sie ja sehen wollten, um die Datenbasis für die Kombination Daclatasvir und Sofosbuvir zu verbreitern. Leider verzögerte sich der Beginn dieser Studie, weil uns der Hersteller von Sofosbuvir vor Zulassung das benötigte Kombinationsmedikament nicht für Studienzwecke zur Verfügung gestellt hat. Erst nach der kommerziellen Verfügbarkeit konnte BMS die Substanz in Apotheken in den USA erwerben. Erst dann konnten wir mit dem Phase-III-Studienprogramm anfangen, was wir dann auch umgehend gemacht haben. Also es gibt auch einen Grund für dieses verspätete Phase-III-Studienprogramm.

Das Phase-III-Programm lieferte bereits erste Informationen. In unserer schriftlichen Stellungnahme stellen wir erste Ergebnisse aus der ALLY-3-Studie vor, die Daclatasvir mit Sofosbuvir bei Patienten untersucht, die an der schwer zu behandelnden HCV-Genotyp 3-Infektion leiden, und dies einschließlich eines indirekten Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wir haben Ihnen die ersten Daten aus dem bereits angesprochenen europäischen Härtefallprogramm für Verfügung gestellt, welches über 500 Patienten einschließt, wobei der größte Teil aus Deutschland stammt. Zusätzlich sind Ergebnisse aus dem französischen ATU-Programm mit über 3.500 Patienten enthalten. In beiden Programmen wird schwerstkranken Patienten, welche ein hohes Risiko der gravierenden Verschlechterung ihrer Lebererkrankung aufweisen und bei denen die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, innerhalb eines Jahres an den Folgen der HCV-Infektion zu versterben, die Behandlung mit Daclatasvir ermöglicht.

Insgesamt werden im Rahmen von verschiedenen Härtefallprogrammen weltweit über 5.200 Patienten mit Daclatasvir behandelt. Neben der klinischen Evidenz konnte und wird hierbei heute eine empirische Evidenz gezeigt. Das heißt, meine Damen und Herren, Daclatasvir ist sehr gut untersucht. In klinischen Entwicklungsprogrammen oder anderen Programmen wurden über 6.000 Patienten mit Daclatasvir in verschiedenen Kombinationen untersucht. Dazu kommen die Informationen aus realen Behandlungssituationen in den bereits erwähnten weltweiten Härtefallprogrammen mit über 5.200 Patienten.

Zusammenfassend möchte ich daher noch einmal betonen, dass wir bedauern, dass das IQWiG aus methodischen Gründen die zur Verfügung gestellte Evidenz nicht gänzlich berücksichtigt hat. Die Hepatitis C-Therapie hat in sehr kurzer Zeit einen Quantensprung erlebt. Daklinza[®] ist ein Teil und ein Treiber dieser innovativen Entwicklung. Wichtig in dieser Therapievelfalt: Es konnten schon etliche tausend Patienten in Studien und Härtefallprogrammen geheilt werden. Ich möchte das noch einmal so deutlich betonen. Ich denke nämlich, dass neben den klinischen Daten auch die Tatsache der in der Behandlung bereits nachgewiesenen Evidenz Berücksichtigung finden sollte. Nach unserer Meinung hat Daklinza[®] bereits damit einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt und ist damit eine echte Therapieoption in der freien Kombination, verglichen mit den vorhandenen und zu erwartenden „fixed dose“-Kombinationen hier in Deutschland.

Vielen Dank, dass Sie mir die Zeit gegeben haben, Herr Vorsitzender, hier noch einmal kurz darauf einzugehen. Ich freue mich jetzt auf den Dialog und auch darauf, Ihnen hoffentlich alle Fragen erschöpfend mit meinem Team zu beantworten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Ich schaue einmal in die Runde. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie führen in Ihrer Stellungnahme aus – dazu führen Sie auch eine Stellungnahme der EMA an –, dass Ihr Präparat auch für den Genotyp 2 und 3 zugelassen sei. Es gibt allerdings keine Therapieempfehlung, wie lange das kombiniert bzw. die Kombination von Daclatasvir und Sofosbuvir bei Genotyp 2 und 3 gegeben werden soll. Nur bei Genotyp 3 wird eine Ausführung hinsichtlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder behandlingserfahrenen Patienten gemacht. Dazu habe ich jetzt zwei Fragen: Wie erklären Sie sich, dass die EMA keine Empfehlungen zur Dosierung gibt? Zweitens: Wie sollen die Ärzte dann therapieren? Es gibt ja in der Fachinformation keine Empfehlung.

Herr Dr. Abenthum (Bristol-Myers Squibb): Wie schon gesagt, unsere Studie begann bei Phase II. Viele Genotypen, viele Subgruppen sind nicht untersucht. Die EMA hat in weiten Bereichen bei den Behandlungsempfehlungen die schwerstbehandelbaren Patienten berücksichtigt. Deswegen gibt es die Behandlungsempfehlung bei vorbehandeltem Genotyp 3 und bei zirrhotischem Genotyp 3. Wir hatten bei der EMA nachgefragt, wie ihre Interpretation unserer Zulassung ist. Die EMA hat dann klargestellt, dass – wie bei allen Arzneimitteln – die Indikation insgesamt in Abschnitt 4.1 definiert ist. Dort ist definiert: Behandlung der chronischen Infektion mit Hepatitis C-Virus bei Erwachsenen und eingeschränkt durch Kontraindikationen. Alle weiteren Informationen, Behandlungsregime sind Empfehlungen für Ärzte, und entsprechend müssen Ärzte dann bei einzelnen Patienten das bestmögliche Therapieregime finden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, eine Nachfrage.

Frau Bickel: Die Therapieempfehlungen schwanken ja um eine Kombination mit Ribavirin, ohne Ribavirin. Was sollen denn die Ärzte bei Genotyp 2 machen, wenn sie mit Ribavirin behandeln, und für welche Behandlungsdauer gilt das? Soll das der Arzt dann selber ausprobieren, oder wie muss ich mir das erklären?

Frau Dr. Meier (Bristol-Myers Squibb): Letztendlich liegt die Entscheidung, ob Ribavirin zu dem Therapieregime dazugegeben werden kann, natürlich im Ermessen des Arztes. Das ist eine individuelle Entscheidung, wenn sich der Arzt den Patienten anschaut. Die Vorgabe, die wir durch die Fachinformation machen können, basiert auf der Zulassungsstudie, in der das Therapieregime natürlich genauestens beschrieben wird, und das ist die AI444040.

Frau Bickel: Wie viele Patienten waren das? Kann es sein, dass es bei Genotyp 2 17 Patienten waren, die in der Kombination mit Sofosbuvir und Daclatasvir behandelt wurden, und mit Ribavirin 9? Waren das die Patienten?

Herr Dr. Abenthum (Bristol-Myers Squibb): Genau. Die Anzahl der Patienten, die in Tabelle 6 genannt sind, sind die behandelten Patienten: 17 im Genotyp 2 nur in Zweierkombination Daclatasvir/Sofosbuvir und 9 zusätzlich mit Ribavirin, wovon alle, also 100 Prozent, SVR erreicht haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu, Herr Christensen? Dann nehme ich Sie dazwischen. Dann Herr Kaiser und Herr Ermisch. – Bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich möchte noch einmal betonen, dass eine Kombinationstherapie mit Daclatasvir/Sofosbuvir für den Genotyp 2 nicht die Standardtherapie ist. Dies ist vielmehr eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen mit Ansprechraten bei 90 Prozent. Sie haben es

ja gerade angesprochen: Was sollen die Ärzte nun machen? Das ist für uns die Standardtherapie, und alles andere bleibt Ausnahmen vorbehalten.

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

Herr Dr. Kaiser: Auch ich habe Anmerkungen zu diesem Punkt. Zunächst einmal möchte ich anmerken, dass Sie die Interpretation der Zulassungsbehörde, die Sie präsentiert haben – da habe ich vielleicht etwas übersehen; dazu können Sie gleich noch einmal etwas sagen –, nicht mit einem konkreten Zitat belegt haben. Sie zitieren zwar Aussagen der EMA, allerdings immer Fragmente. Ich habe kein Dokument gesehen; so überlege ich, ob die Sachen aus dem Zusammenhang gerissen worden sind oder nicht. Vielleicht könnten Sie gleich dazu auch noch etwas sagen.

Zweite Anmerkung: Sollte diese Interpretation tatsächlich so von der EMA gegeben werden, bricht das mit anderen Interpretationen der Zulassungsbehörden, auch der lokalen Zulassungsbehörde, die wir – im allgemeinen Kontext und nicht nur in einem speziellen – auf genau solche Dinge angesprochen haben.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass dieser Punkt allgemein auch zwischen EMA und EUnetHTA an einem anderen Beispiel besprochen wurde und da eben gerade nicht gesagt wurde, dass es alleine der Abschnitt 4.1 ist, sondern dass die Frage, ob die Therapie in bestimmten Konstellationen zugelassen ist oder nicht, selbstverständlich mit den anderen Abschnitten zusammenhängt.

Mich wundert allerdings, dass Sie dann in Ihrem Dossier Genotyp 5 und Genotyp 6 nicht auch als zugelassen betrachten. Denn wenn Sie sagen: „Letztendlich spielt es ja überhaupt keine Rolle, ob da ein Behandlungsregime steht oder nicht“, dann ist das doch schlicht und einfach für Hepatitis C insgesamt zugelassen, für alle Genotypen, für alle Konstellationen, für alle Situationen. Sie selbst schreiben allerdings in Ihrer Stellungnahme, das Thema HIV-Koinfektion sei gar nicht erwähnt und deswegen nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. Das verstehe ich überhaupt nicht. Ich verstehe also Ihre inkonsistente Argumentation an der Stelle nicht.

Herr Dr. Abenthum (Bristol-Myers Squibb): Ich gebe zu, die Interpretation ist ein bisschen schwierig und unsere eigene Interpretation war zuerst auch etwas konservativer. Wir hatten, weil keine Daten vorliegen, Genotyp 5 und 6 nicht als abgedeckt angesehen. Auch zu Koinfizierten liegen keine Daten vor. Nach der IQWiG-Bewertung hatten wir die IQWiG-Interpretation – zusammen mit anderen Fragen – über die EMA an den Rapporteur geleitet und speziell danach gefragt. Allerdings ist das kein offizielles Dokument; dort wurden noch andere Fragen eingereicht. Wenn Sie eine offizielle Stellungnahme wünschen, ist der Rapporteur jedoch gerne bereit, nicht über uns, sondern direkt an den G-BA oder das IQWiG eine offizielle Stellungnahme dieses Wortlautes zu geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Offiziell, das hilft ja dann schon mal. Das löst aber immer noch nicht die Frage, warum Sie inkonsistent argumentieren. Sie mögen zwar eine Frage an den Rapporteur zu Genotyp 2 und 3 gestellt haben, aber Sie machen ja keine spezifische Interpretation, wenn Sie das jetzt so interpretieren, sondern eine allgemeine Interpretation. Sie sagen: Abschnitt 4.1 beschreibt das Anwendungsgebiet. Wieso argumentieren Sie dann sowohl in Ihrer Bewertung im Dossier als auch noch in Ihrer Stellungnahme inkonsistent, obwohl Sie ja diese Rückmeldung des Rapporteurs bereits bekommen haben?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Genau bei der Rückmeldung liegt der Grund. Es gibt einen chronologischen Ablauf. Zuerst haben wir das Dossier geschrieben. Unsere Einschätzung der Zulassung war die Basis für die Dossiererstellung. Dann haben wir basierend auf der IQWiG-Bewertung die Stellungnahme geschrieben, und erst im Laufe der Anfertigung der Stellungnahme wurde beim Rapporteur angefragt, sodass die Information des Rapporteurs quasi die letzte Stufe der Informationskette und die aktuellste Information ist. Sie konnte weder in der Stellungnahme noch im Dossier berücksichtigt werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Hat der Rapporteur denn zwischen den Genotypen differenziert?

Herr Dr. Abenthum (Bristol-Myers Squibb): Die komplette Stellungnahme zu diesem Thema ist in der Stellungnahme zum IQWiG-Report enthalten. Es ist nicht weiter differenziert, außer dass der Rapporteur im Namen der EMA feststellt, dass natürlich auch Genotyp-2-Patienten von der Zulassung abgedeckt sind und auch Genotyp-3-Patienten, therapiert, naiv und auch zirrhotisch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Das heißt, in Ihrer Chronologie fehlt jetzt, dass Sie das eigentlich noch in die Stellungnahme hätten schreiben müssen. Sie müssten den Abschnitt, in dem Sie gesagt haben, HIV-Koinfizierte sind nicht umfasst, löschen – das wäre ja logische Konsequenz –, und Sie hätten in Ihrer Stellungnahme schreiben müssen: Genotyp 5 und Genotyp 6 und möglicherweise auch noch andere Behandlungssituationen sind ebenfalls umfasst, die haben wir aber leider nicht im Dossier bearbeitet, das war chronologisch nicht möglich, aber da haben wir auch keine Daten vorgelegt. – Ist das richtig?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Richtig ist, dass wir zum Zeitpunkt der Dossiererstellung davon ausgegangen sind, dass Genotyp 5 und 6 nicht von der Zulassung umfasst sind.

Zum Thema HIV-Koinfizierte: Derzeit werden Daten im Rahmen der ALLY-2-Studie erhoben. Die Ergebnisse oder Erstergebnisse aus der ALLY-2-Studie werden in diesen Tagen erwartet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir nehmen das einfach so zur Kenntnis. Ich bitte darum, uns das offizielle Dokument, das wir nicht in den Akten haben, also die komplette Stellungnahme des Rapporteurs, noch vorzulegen, damit wir sehen können, ob das, was Sie zitiert haben, hier auch umfänglich zitiert worden ist. – Ich habe jetzt Herrn Dr. Wille. Etwas dazu, Herr Wille?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es wäre dazu gewesen, aber ich glaube, es hat sich weitgehend erledigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Neugebauer, dann Herr Ermisch.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Nur zur Klarstellung, Herr Hecken. Wir hatten eine ganze Reihe von Anfragen an die EMA gestellt, und dabei war ein Punkt, so wie gerade vorhin zitiert, die Stellungnahme des IQWiG. Deswegen können wir das Dokument so nicht einreichen; es enthält mehrere Fragestellungen. Aber der Rapporteur hat uns klar und deutlich gesagt – und es ist ja auch Usus bei Ihnen, beim G-BA, aber auch beim IQWiG –, dass Sie jederzeit Ihre Fragestellung offiziell noch einmal zur Klarstellung an ihn richten können – dies gab es ja in anderen Verfahren auch –, und er gerne bereit ist, Ihnen die Stellungnahme dazu zu geben. Ansonsten müssten wir es jetzt rauskopieren; aber dann heißt es anschließend womöglich, wir hätten irgendwelche Fragmente eingereicht. Das Dokument enthält eben auch andere Fragestellungen, die für uns wichtig sind. Wir haben nicht nur ein Produkt. Wir haben in dem Zusammenhang auch andere Fragestellungen. Deswegen können wir das Dokument so nicht einreichen. Wenn Ihnen das reicht, können wir Ihnen gerne das eine oder

andere aus dieser speziellen Fragestellung geben. Mir wäre lieber, wenn Sie Ihre Fragestellung offiziell an die EMA bzw. an den Rapporteur richten – er steht zur Verfügung –, und Sie dann offiziell diese Aussage bekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, ich weise zunächst darauf hin, dass wir keinen Amtsermittlungsgrundsatz haben. Wir haben das schon einmal gemacht. Die Frage ist, wie lange das dauert. Verzögert das das Verfahren? Wir sind ja relativ knapp getaktet. Aber gut.

Insgesamt empfinde ich die Diskussion hier im Moment als in höchstem Maße unbefriedigend. Das muss ich klipp und klar sagen. Das ist eine Fragestellung, bei der ich sage, dass ich mir als Basis für eine Bewertung ein Stück weit mehr Klarheit gewünscht hätte. –

Jetzt dazu noch einmal Herr Dr. Christensen und dann endlich Herr Ermisch, der sich schon die ganze Zeit gemeldet hat.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich noch kurz einen Satz zu den koinfizierten Patienten sagen. Alle Daten, die wir haben, alle DAA-Studien, die bisher auch mit Koinfizierten gelaufen sind, zeigen, dass die Patienten genauso gut ansprechen wie monoinfizierte Patienten. Das ist auch das, was wir im klinischen Alltag sehen. Die besondere Herausforderung ist da eigentlich nicht mehr die SVR, also die Heilungsrate, sondern das sind im Wesentlichen Wechselwirkungen, beispielsweise mit der ART. Es gibt wirklich keine Hinweise, dass das in irgendeiner Form im Ansprechen unterschiedlich ist.

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

Herr Dr. Ermisch: Auch wenn die Diskussion ein bisschen fortgeschritten ist, möchte ich noch einmal auf die Frage des Anwendungsgebietes zurückkommen. Mich wundert, warum die EMA oder das CHMP in dem Zusammenhang schreibt, dass basierend auf den verfügbaren Daten nicht gesagt werden kann, dass Zugaben von Daclatasvir zu Sofosbuvir und Ribavirin das Ansprechen „meaningfully increase“ – das steht da so schön wörtlich –, und weiter, dass aktuell keine Daten zur Verfügung stehen, die eine Anwendung von Sofosbuvir plus Daclatasvir über 12 Wochen bei Genotyp 2 unterstützen würden. Das ist die Seite 71 des EPAR. Das widerspricht ja ein bisschen der Interpretation, wenn die EMA selber sagt, sie habe keine Daten, die das unterstützen.

Frau Dr. Meier (Bristol-Myers Squibb): Ich denke, das ist der Punkt, auf den Herr Christensen eben schon hingewiesen hat, dass eigentlich die Standardtherapie für den Genotyp 2 Sofosbuvir und Ribavirin ist. In Einzelfällen bietet Daclatasvir hier sicherlich einen Vorteil. Aber auf Genotyp 2 – das würde ich hier auch noch dazu sagen – würden wir nicht den Fokus legen. Diesen sehen wir eher auf Genotyp 3, wo wir für Daclatasvir einen wirklichen Nutzen sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frage beantwortet, Herr Ermisch? – Ja. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie haben ja jetzt die ALLY-3-Studie nachgeliefert. Könnten Sie uns kurz die Patientenzahlen nennen, also therapienaiv und therapieerfahren? Wie viele waren das jeweils?

Frau Dr. Meier (Bristol-Myers Squibb): Das sind 152 Patienten in der ALLY-3-Studie, Phase-III-Studie mit Daclatasvir und Sofosbuvir ohne Ribavirin; davon sind 51 Patienten therapieerfahren und der Rest naiv.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Bickel? – Gut, dann Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Das ist für uns jetzt eine schwierige Situation. Sie reichen eine neue Studie ein, die keiner kennt, die Sie nicht einmal extrahiert haben. Sie haben kein Update der gesamten Recherche gemacht. Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin ist das eigentlich ein No-Go. So arbeitet man wissenschaftlich eigentlich nicht. Wie soll man denn eine seriöse wissenschaftliche Bewertung machen, wenn Sie nicht einmal die Extraktion der Studie der Stellungnahme beifügen?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Auf welche Extraktion heben Sie ab, Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Ich hebe auf die von Ihnen jetzt im Stellungnahmeverfahren neu eingereichte Studie ab. Wenn Sie eine neue Studie einreichen und man das nachvollziehen soll, ist doch die Mindestanforderung, dass ich dann die ganze Basis neu habe. Das heißt, ich mache eine neue Recherche, ich extrahiere dann auch die neue Studie, so wie Sie das hinten im Anhang immer machen. Das haben Sie aber nicht gemacht. Von daher ist es sehr schwierig, nachzuvollziehen – Frau Bickel hat es ja schon angesprochen –, wie die Patientenzahlen waren, was eigentlich gelaufen ist.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Wir haben Ihnen ja die Basisdaten der Studie zur Verfügung gestellt. Wir haben zusätzliche Analysen gefahren, die Ihnen auch zur Verfügung stehen. Wenn Sie darüber hinaus Informationen benötigen, würden wir Ihnen die gerne noch kurzfristig zur Verfügung stellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann eine Frage an die AkdÄ: Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie zwar dem Grunde nach davon ausgehen, dass es eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür gibt, dass interferonfreie Therapieoptionen beim relevanten Teil der Patienten, für die es bisher keine erfolgversprechenden Optionen gab, zur Ausheilung der chronischen Virusinfektion und zur Vermeidung von Folgekomplikationen führen könnten. Sie hatten sich aber abseits dieser allgemeinen Vermutung auch der Position des IQWiG angeschlossen und gesagt, die vorgelegten Daten des pharmazeutischen Unternehmers seien wegen der methodischen Mängel, wegen der vom IQWiG adressierten Fragestellungen eben nicht ausreichend, um darauf eine verlässliche Nutzenbewertung stützen zu können. Vielleicht könnten Sie Ihre Punkte, die teilweise mit denen des IQWiG identisch sind, an dieser Stelle noch einmal präzisieren.

Vielleicht könnten Sie auch etwas zu dem sagen, was der pharmazeutische Unternehmer hier jetzt hinsichtlich der nachgereichten Daten und der Studie, die mit relativ wenigen Patienten gelaufen ist, vorgetragen hat. Ich weiß nicht, ob Ihnen diese nachgereichten Daten bekannt sind. Aber mich würde interessieren, welche methodischen Mängel Sie in dem, was hier als Dossier vorgelegt wurde, sehen, wie Sie die Versorgungsrealität einschätzen, damit wir ein etwas runderes Bild haben. – Bitte schön.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Sie haben ja eigentlich schon sehr gut zitiert, wie wir uns positioniert haben. Wir sind der Überzeugung, dass DCV in Kombination mit anderen oralen Substanzen ein sehr hohes Potenzial haben kann. Wir haben hier schon erlebt, dass das pharmazeutische Unternehmen eine hohe Motivation hat, weitere Daten vorzutragen. Wir haben in unserem Gutachten geschrieben, dass wir diese Kombination mit oralen Substanzen grundsätzlich günstig finden, wenn sie zukünftig bewertet wird, relativ kurzfristig vielleicht. Das müsste halt entsprechend vorliegen und publiziert sein.

Wir haben zu dem Zeitpunkt der Einreichung gesagt: Das ist die Ausgangslage, die wir zu bewerten haben. Wir hatten das IQWiG-Gutachten zu bewerten. Wir haben uns zum einen dem methodischen Ansatz, was die Studiensuche, die Datenbeschaffung angeht, formal anschließen können, haben aber zum anderen auch versucht, uns damit auseinanderzusetzen, uns noch mal beraten zu lassen, ob das MAIC-Verfahren für diesen konkreten Fall geeignet ist. Dabei fiel insbesondere auf, dass es

ein sehr komplexes Verfahren ist, bei dem man sehr viele Informationen zu den Studien haben muss, bei dem es auch eine Reihe von Annahmen gibt und bei dem jeder Parameter, der zusätzlich geprüft werden soll, die Verlässlichkeit der Aussagen stärker infrage stellt.

Wir hielten es dann eben nicht für ein in diesem Fall ausreichend anwendbares Verfahren, weil da zu viele verschiedene Parameter hätten eingehen sollen, sodass wir in der Quintessenz gesagt haben: Ja, wir können aus unserer Sicht die formalen Fehler bei der Beschaffung der zugrundeliegenden Daten nachvollziehen. Die Aussage des IQWiG ist korrekt. – Im nächsten Schritt hätten wir aber auch Probleme gesehen, wie man aus dem MAIC-Verfahren valide Aussagen ableiten sollte. So haben wir uns dann eben in allen Punkten der IQWiG-Bewertung angeschlossen und erleben jetzt ja auch die Situation – verständlicherweise –, dass der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten, neuere Daten einbringt, die uns nicht vorgelegen haben und die ich jetzt hier deswegen auch nicht bewerte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Die Fachgesellschaften haben das ja in ihren Stellungnahmen anders gesehen. Hier ist – ich sage einmal: durch die Bank – vorgetragen worden, wie wir das ja auch aus anderen Anhörungen kennen, dass der Zusatznutzen insbesondere aufgrund der interferonfreien Therapieregime bei einer doch deutlich verkürzten Therapiedauer zu sehen ist und darin, dass erstmals die Patientengruppe „Versagen der Triple-Therapie“ untersucht worden ist. Anders als das IQWiG sehen die Fachgesellschaften auch die Genotypen 2 und 3 von der Zulassung als umfasst an. Kann man das hier vielleicht auch noch einmal vortragen? – Herr Wedemeyer, bitte. Dann kommt Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS und DGIM): Noch einmal zusammengefasst – Sie haben das eben angedeutet –: Der für uns klinisch wichtigste Nutzen beim Genotyp 1 ist, dass wir jetzt auch Patienten behandeln können, die auf eine vorherige Triple-Therapie versagt haben. Noch einmal ganz klar: Wir haben jetzt zum ersten Mal drei Klassen. Wir haben Protease, Polymerase, jetzt NS5A. Wenn ein Patient auf einen Proteaseinhibitor nicht ausreichend angesprochen hat, brauchen wir eine Kombination mit den anderen beiden Klassen. Das ist jetzt zum ersten Mal möglich. Und die simple Tatsache, dass wir praktisch nach der Zulassung und auch vorher schon im Compassionate-Use-Programm Hunderte von Patienten sofort in Deutschland behandelt haben, hat die klinische Notwendigkeit im Alltag, glaube ich, eindeutig nachgewiesen.

In der 040er-Studie hat wirklich jeder Patient von den 41 Patienten, der auf einen Proteaseinhibitor versagt hat, angesprochen. Und dass das Prinzip der Kombination einer 5A-Inhibition mit einer Polymerase-Inhibition wirksam ist, ist auch bestätigt worden durch andere Kombinationen mit einem anderen NS5A-Inhibitor, den Sie hier auch bald diskutieren werden. Das steht also biologisch außer jeder Frage. Daher steht für uns die klinische Anwendbarkeit eindeutig im Vordergrund.

Ein kurzer Kommentar noch zum Genotyp 2. Auch wir interpretieren den Zulassungstext so, dass die Substanz für die Hepatitis C zugelassen ist. Wir sehen, wie Herr Christensen es gesagt hat, primär keine Indikation auch in den Empfehlungen für den Einsatz beim Genotyp 2, behalten uns aber vor – das machen wir auch in der Praxis –, Patienten, die zum Beispiel eine Zirrhose haben, die schon auf Sofosbuvir relapsed haben, mit Daclatasvir und Sofosbuvir zu behandeln, weil das die einzige Option ist. Und was den Genotyp 3 angeht, ist es hier so, dass wir natürlich die neuen Studien, die uns auf dem amerikanischen Leberkongress vorgestellt wurden, sofort in die Praxis umgesetzt haben. Wir haben hier den am schwersten zu behandelnden Genotyp, wo die Ausheilungsraten mit der vom G-BA empfohlenen Therapie „24 Wochen Sofosbuvir und Ribavirin“ bei zirrhotischen Patienten bei nur 60 Prozent, 50 Prozent liegen. Hier haben wir eine bessere Therapie. In unserem klinischen Alltag können wir den Patienten diese Therapie im Moment einfach nicht vorenthalten.

Es gibt viele Detailfragen – das ist angesprochen worden –: „12 oder 24 Wochen“, „Ribavirin – ja oder nein“, die in der Tat aktuell groß in der Diskussion sind und bei denen wir auch in der Entscheidungsfindung sind. Die aktualisierte Leitlinie wird Ende Januar online gehen. Da ist zurzeit die Abstimmung, welche Detailempfehlung wir geben, basierend nach wie vor auf in der Tat limitierten Daten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Frau Müller.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zu dem Punkt, wenn die Proteaseinhibitoren versagt haben: Für wie relevant halten Sie diese Gruppe eigentlich? Gab es wirklich so viele Patienten, die mit so einer Triple-Therapie behandelt wurden?

Dann versetzen Sie sich einmal in die Lage, bevor es diese NS5A-Inhibitoren und Sofosbuvir etc. gab. Was hätte man gemacht, wenn man nur diese Triple-Therapie – die gab es ja als erstes, Boceprevir plus PEG-Interferon plus Ribavirin – gehabt hätte? Hätte man dann noch einmal eine Re-Therapie probiert, oder hätte man sich – davon geht ja der pharmazeutische Unternehmer aus – die Patienten nur noch angeguckt, also beobachtendes Abwarten? Wie schätzen Sie als Kliniker das ein?

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS und DGIM): Zur Resistenz: Wenn ein Therapieversagen nach einer Behandlung mit einem Proteaseninhibitor auftritt, dann hat dieser Patient eine resistente Variante in der Form selektioniert, dass der Proteaseninhibitor zunächst erst einmal ein deutlich vermindertes Ansprechen zeigt. Diese resistenten Varianten kann man nachweisen, und sie sind in der Regel auch innerhalb einer Klasse kreuzresistent – das ist auch ganz wichtig –, also Telaprevir, Boceprevir, auch Simeprevir. Diese resistenten Varianten kann man im Blut nachweisen, und je nach Substanz wird das weniger im Verlauf nach ein, anderthalb, zwei Jahren.

Wir haben Daten – mittlerweile wurden sie auf dem amerikanischen Leberkongress präsentiert –, dass Telaprevir- und Boceprevir-Versager jetzt mit Simeprevir, also auch einem Proteaseninhibitor, und Sofosbuvir behandelt wurden. Da waren die Ansprechraten niedriger als bei Patienten, die vorher therapienaiv waren. Weil in den USA Daclatasvir nicht zur Verfügung stand, haben die Kollegen da einfach keine andere Möglichkeit gehabt und deswegen diese Kombination gewählt. Das waren jetzt nicht 20, 30 Prozent, das waren je nach Real-World-Kohorte, sage ich einmal, zwischen 70 und 80 Prozent, aber eben nicht 95 plus oder 100 Prozent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Bickel, dann Ergänzungen von Herrn Christensen.

Frau Bickel: Für wie relevant halten Sie diese Gruppe, die auf eine Triple-Therapie versagt hat? Das war meine erste Frage. Vielleicht können Sie die auch noch beantworten.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS und DGIM): Also quantitativ: Wir haben zwischen September 2011 und Sommer 2013 viele tausend Patienten in Deutschland behandelt und haben sicherlich, weil wir auch viele Kranke behandelt haben, in über 50 Prozent der Patienten Therapieversagen induziert, sodass wir von mehreren tausend Patienten in Deutschland sprechen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ergänzend noch: Man muss sich das ein Stück weit so vorstellen, dass der Fall, dass Patienten unter einer Triple-Therapie versagt haben, gewissermaßen auch ein Surrogat dafür ist, dass die Patienten besonders krank sind. Die unkomplizierten Patienten konnte man, abgesehen von Nebenwirkungen, relativ gut – in Anführungsstrichen – mit Interferon, Ribavirin heilen, aber gerade bei den Patienten mit Problemen – Leberzirrhose, fortgeschrittene Lebererkrankungen – war es problematisch. Insofern sind diese Triple-Versager einfach ein Surrogat dafür, dass

es sich um besonders schwierig zu behandelnde Patienten handelt, und insofern ist es natürlich gut, wenn man dann mit einer Chance von über 90 Prozent bei einer Re-Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir diese Patienten heilen kann.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte jetzt noch einmal zu einem anderen Thema etwas fragen, wenn das hier so weit beendet ist, und zwar geht es einmal um die Frage, inwiefern beim Genotyp 4 in dieser 042er-Studie – das sage ich einmal kurz, um es nicht auszuführen, weil Sie es am Anfang kurz angerissen hatten – die Abbruchkriterien im Comparator-Arm gerechtfertigt sind. Das ist eine Frage sowohl an den Hersteller als auch an die Kliniker. Der Hersteller hat ja so argumentiert, dass der Abbruch nach 12 Wochen sowohl der US-amerikanischen Fachinformation, zumindest für PEG-2a, als auch der klinischen Praxis entsprechen würde.

Die zweite Frage: Sie haben ja gesagt, dass die Ersetzung fehlender Werte, also sozusagen von Missing Values, und die Behandlung dieser Patienten, die die Therapie als Non-Responder abgebrochen haben, medizinisch sinnvoll wäre. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Es waren ja genau zwei Punkte – Sie haben es schon angesprochen –, die hier bemängelt wurden. Das waren einmal die Abbruchkriterien, die gewählt wurden. Diese entsprechen in der Tat der US-amerikanischen Fachinformation, und sie entsprechen in der Tat der deutschen Leitlinie, wie sie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung galt. Die Abbruchkriterien sollen ja Patienten davor schützen, dass sie mit einem nicht optimal wirksamen Therapieregime im Rahmen der Studie oder auch natürlich außerhalb von Studien weiterbehandelt werden. Es ist so, dass Patienten, die im Rahmen einer Interferon- bzw. Ribavirin-basierten Therapie zur Woche 12 kein ausreichendes Ansprechen haben, danach nur noch eine 3-prozentige Chance haben, eine anhaltende virologische Antwort zu erzielen. Die Patienten erfahren ja während der gesamten Therapiedauer die Nebenwirkungen. Das wurde schon an anderer Stelle diskutiert, dass das im Fall von Interferon und Ribavirin Nebenwirkungen sind, die tatsächlich auftreten und nicht nur in der Fachinformation stehen, und dass die Patienten unter Umständen dann auch 48 Wochen lang arbeitsunfähig sind.

Der zweite Punkt, der von Ihnen angesprochen worden war, war die Ersetzungsstrategie für fehlende Werte. Es ist tatsächlich so, dass in dieser Studie Patienten, die einen fehlenden Wert aufgewiesen haben, als Versager gewertet wurden. Da in der Vergleichsgruppe, die nur mit Interferon und Ribavirin plus Placebo behandelt wurde, mehr Patienten wegen Unwirksamkeit und wegen fehlender Werte die Studie abgebrochen hatten, war dann tatsächlich hier auch die Anzahl dieser Patienten, die in diese Kategorie gefallen ist, höher als in der Behandlungsgruppe mit Daclatasvir/Interferon/Ribavirin. Die Argumentation vom IQWiG war dann, dass eben durch diese Strategie die Patienten in der Kontrollgruppe benachteiligt wurden.

Wir haben hierzu noch weitere Sensitivitätsstudien durchgeführt und haben uns auch noch einmal angeschaut, welche Patienten denn vom klinischen Bild her doch noch die Chance gehabt hätten, eine SVR zu erreichen. Das waren nach unserer Einschätzung etwa die Hälfte der Patienten, die aus der Studie als Versager ausgeschlossen wurden bzw. die Stopp-Kriterien erreicht hatten. Wenn man diese Daten auswertet, sieht man, dass der Unterschied nach wie vor statistisch hochsignifikant ist. Der Daclatasvir-Arm schneidet hier deutlich besser ab als der Kontrollarm. Das geht mit einer vergleichbaren Verträglichkeit einher, weil natürlich die Nebenwirkungsintensität von Interferon und Ribavirin bedingt wird, das ja auch im Behandlungsarm enthalten ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Nachfrage zum Verständnis. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie jetzt gesagt haben – ich weiß jetzt nicht, woher diese Daten stammen –, dass nach 12 Wochen nur noch eine 3-prozentige Chance of Response im Comparator-Arm gewesen wäre.

(Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Ja!)

Und eben haben Sie gesagt – die Daten der Sensibilitätsanalyse, die Sie hier nachgereicht haben, sind ja noch nicht bewertet; so weiß ich nicht, ob ich Sie richtig verstehe oder ob ich da jetzt etwas durcheinanderbringe –, dass noch für die Hälfte SVR möglich gewesen wäre. Vorher haben Sie ja gesagt, dass die, die keine Response bis zur Woche 12 gezeigt haben, als Non-Responder bewertet werden. Jetzt haben Sie das praktisch noch einmal anders angesehen. Aber wie kann ich diese beiden Zahlen zusammenbringen? Oder bringe ich da etwas durcheinander?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): In der Studie 042 waren es 14 Patienten, die deswegen, weil sie die Stopp-Kriterien erreicht hatten, in der Studie nicht weiter verfolgt wurden. Wir haben uns diese 14 Patienten noch einmal angeschaut und haben anhand des Verlaufes der Viruslast und des klinischen Bildes, soweit es in der Studie berichtet wurde, eine Einschätzung getroffen, ob einzelne dieser Patienten dann doch noch die Chance gehabt hätten, eine SVR zu erreichen, wenn sie über die gesamten 48 Wochen behandelt worden wären. Das waren aus unserer Sicht 7 von den 14 Patienten, die gesamt in das Kriterium „nicht erreichte SVR“ bzw. „erreichte Stopp-Regel nach Woche 14“ gefallen sind. Daher kommt dieser Punkt.

Bezüglich der 3 Prozent: Das ist ein Literaturzitat aus einer Arbeit von Sarrazin. Das exakte Zitat finden Sie in der Stellungnahme.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu hat noch Herr Dr. Wedemeyer eine Anmerkung.

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS und DGIM): Auch noch einmal ganz kurz zur Bestätigung: Wir hatten früher, als es diese Vergleichsarme noch gab, immer ein großes Problem, wenn uns Studienprotokolle vorgelegt wurden, die eben nicht nach 12 Wochen abgebrochen haben. Wenn ein Patient in einem Placeboarm in einer Studie mit einer neuen Substanz randomisiert wurde, haben wir gefordert, dass genau dieses Kriterium auch eingehalten wurde. Wir haben 10, 15 Jahre Interferon-Ribavirin-Therapie. Es gibt zahlreiche Metaanalysen, die quasi zeigen: Ich kann mit einer Wahrscheinlichkeit von weit über 90 Prozent ein Therapieversagen an Woche 12 vorhersagen. Das ist ganz klar und ist auch gute klinische Praxis. Das kann ich eindeutig bestätigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Kaiser, dann Herr Mayer.

Herr Dr. Kaiser: Genau zu dem, worauf Sie jetzt abgezielt haben – Studien; Zitat Sarrazin –: Die in der Leitlinie hinterlegten Zitate – da ist ja auch andere Originalliteratur hinterlegt – beziehen sich fast ausschließlich auf Genotyp-1-Patienten. Auch die Abbildungen in Sarrazin beziehen sich auf Genotyp 1; das ist dort erwähnt. Es handelt sich hier aber um therapienaive Patienten mit Genotyp 4. Sie haben keine Literatur vorgelegt, dass das tatsächlich übertragbar wäre. Ich denke, das wäre schon notwendig. Wenn man aber nur Sarrazin zitiert, muss man sagen: Das bezieht sich auf Genotyp 1.

Ich habe dazu noch eine andere Frage. Sie sagen ja, das gelte eigentlich nicht nur für vorbehandelte Patienten – es gibt ja in der deutschen Fachinformation für vorbehandelte Patienten einen bestimmten Passus –, sondern es sei auch auf therapienaive Patienten übertragbar. Ist dann jegliche Analyse, die in der Vergleichstherapie solche Abbruchkriterien nicht gestattet, hinfällig? Was ich damit sagen will, ist: Haben Sie zum Beispiel für Ihre MAIC- und Ihre BBA-Analyse geprüft, ob alle diese Studien diese Abbruchkriterien nach 12 Wochen erfüllt haben, wenn Sie das für so wichtig und für so relevant

halten, selbst bei therapienaiven Patienten unter Genotyp 1? Und wenn nicht, müssten Sie dann nicht all diese Studien ausschließen?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Einmal zu dem Punkt, dass die Abbruchregeln nur für Genotyp 1 gelten sollten. Es gibt ja noch ein zweites Interferon-Produkt in Deutschland, das diese Abbruchregeln auch in der Fachinformation hat, und da ist das genotypunabhängig. Es ist ja so, dass es gewisse Ähnlichkeiten zwischen Genotyp 1 und Genotyp 4 gibt, sodass die Stopp-Regeln hier sowohl für den einen als auch für den anderen Genotyp entsprechend genutzt werden.

In Bezug auf das, was wir bei der MAIC-Analyse gemacht haben, ist es so, dass das kein Kriterium war. Das heißt, wir haben jetzt nicht geschaut, inwieweit die Abbruchregeln durchgehalten wurden. Aber die Studien sind ja nach Verzerrung gerankt worden, und im Rahmen der Verzerrungsanalyse war das ein Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Anmerkungen dazu, Herr Kaiser, oder nehmen Sie es nur so zur Kenntnis?

Herr Dr. Kaiser: Ich nehme es erst einmal so zur Kenntnis. Ich glaube, wie gesagt, es ist inkonsistent. Es stellt natürlich, muss man sagen, auch andere Bewertungen infrage.

Ich habe noch eine andere Frage: In der Leitlinie ist ja nicht nur erwähnt, dass man gegebenenfalls aufgrund bestimmter Kriterien die Therapie auf 12 Wochen verkürzt, sondern auch, dass man sie in bestimmten Situationen mit eventuell anderen Kriterien auf 72 Wochen verlängert. Das ist an gleicher Stelle in der Leitlinie erwähnt. Das haben Sie in Ihrer Studie ja nicht vorgesehen. Können Sie das kommentieren, warum Sie in bestimmten Situationen, wo Sie da noch ein gewisses Ansprechen, eine Ansprechwahrscheinlichkeit gehabt hätten, die Therapie nicht von 48 auf 72 Wochen verlängert haben, wenn Sie jetzt schon sagen: „auf Basis der Leitlinie“?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Eine Verlängerung auf 72 Wochen war, weil das ja eine Zulassungsstudie war, nicht vorgesehen. Das war mit den Zulassungsbehörden so abgestimmt, sowohl mit der FDA als auch mit der EMA.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, dann Frau Grell und Herr Wedemeyer.

Herr Dr. Mayer: Ich möchte einmal ganz kurz Bezug nehmen auf die Frage von Frau Müller. Ganz verstanden habe ich Ihre Antwort nicht. Sie haben in der Studie 042 diese 14 Patienten einmal genauer angeguckt, die nach den Stopp-Kriterien die Therapie beendet haben. Nach welchen Kriterien haben Sie denn da retrospektiv die 7 Patienten identifiziert, die doch noch hätten ansprechen können, angesprochen haben? Also wie sind Sie da vorgegangen, um das herauszufinden?

Die zweite Frage wäre: Wie erklärt man diese 90-prozentige Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens, wenn man doch nach Woche 12 kein Ansprechen hatte? Das würde ja dann wiederum dem extrem widersprechen, dass Sie noch 50 Prozent Ansprechraten hatten.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Wir haben uns bei den Patienten, die fehlende Werte hatten und deshalb entsprechend aus der Studie ausgeschlossen und als Versager gewertet wurden, angeschaut, inwieweit die Viruskinetik, die die Patienten vorher gezeigt haben, einen Schluss darauf zulassen würde, dass die Patienten theoretisch noch die Möglichkeit gehabt hätten, eine SVR zu erreichen. Das ist die Analyse, die wir durchgeführt haben, unabhängig davon, ob sie zu Woche 12 die Stopp-Kriterien erfüllt haben oder nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Wenn es abhängig von den Stopp-Kriterien ist, haben Sie da auch noch welche von denen, die die Stopp-Kriterien erfüllt hatten, die da auch noch angesprochen hätten?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Nein. Wenn die Patienten die Stopp-Kriterien erfüllt haben, dann sind sie auch in der Nachanalyse als Versager gewertet worden. Das heißt, mindestens 2 log Viruslastabfall nach Woche 12.

Herr Dr. Mayer: Letzte Nachfrage. Das heißt, von diesen 14 Patienten, die Sie da angeguckt haben, waren die 7 Patienten ausschließlich aus anderen Gründen in diese Ausschlussstrategie reingefallen und nicht wegen Therapieversagens oder Erfüllung der Abbruchkriterien?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Das sind die Patienten mit den fehlenden Werten. Exakt.

(Zuruf von Herrn Dr. Mayer)

– Ist es nicht klar?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Also, Sie wollen es nicht noch klarer machen? – Ich habe einen anderen Punkt. Ich verstehe Ihre Recherchetechnik nicht. Ich verstehe vielleicht, dass man nach hinten auf das Jahr 2000 begrenzt. Ich verstehe aber nicht, warum man nur bis 2012 recherchiert und nicht bis in aktuellere Zeit. Das müssten Sie mir erklären. Woher nehmen Sie den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, die Recherchen da zu beschränken?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Sie sprechen die Literaturrecherche für die Benchmarking-Analyse an. Die Benchmarking-Analyse ist ja erstellt worden, um einen Schwellenwert zu ermitteln, der notwendig ist, um eine Überlegenheit einer theoretischen Studie zu ermitteln. Aus strategischen Überlegungen hat man die Untersuchungen auf das Jahr 2000 bis 2012 begrenzt; 2012 deshalb, weil die Analyse in 2013 begonnen wurde. Da war also der Endpunkt 2012. Deshalb finden Sie in dieser Analyse keine Studien, die nach 2012 durchgeführt wurden.

Frau Dr. Grell: Strategisch heißt also, man hat bewusst manipuliert, um neue Daten nicht zu nehmen? Evidenzbasiert würde doch bedeuten, dass ich ganz klar bis zu den aktuellen Daten recherchieren würde. Was heißt strategisch?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Strategisch heißt in dem Fall, dass Sie die relevanten Studien genau in diesem Zeitraum von 2000 bis 2012 finden. Das bildet den korrekten Zeitraum für die Basis der Benchmarking-Analyse ab.

Frau Dr. Grell: Aber um das zu wissen, muss ich ja eine vollständige Recherche machen.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Korrekt. Und daraufhin hat man sich entschlossen, genau die Studien, die in den Jahren 2000 bis 2012 veröffentlicht wurden, hier einzuschließen; denn diese Studien liefern die notwendige Informationsdichte.

Frau Dr. Grell: Diese Recherche haben Sie nicht transparent in Modul 4 dargelegt.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Wir haben die daraus hervorgehende Recherche dargestellt, die Literatursuche von 2012 bis 2000.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Neugebauer, Sie wollten noch einen Satz zu dem von Frau Grell verwendeten Ausdruck der manipulativen – –

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte im Namen des Unternehmens nur richtigstellen, dass wir hier nicht manipulativ arbeiten. Ich würde mich freuen, wenn wir diese Interpretation außen vor lassen könnten. So viel zu dem Thema. Das wäre ganz nett.

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

Herr Prof. Dr. Wedemeyer (DGVS und DGIM): Noch ein kurzer Hinweis zu dem Vorschlag, dass man, wenn man konsequent gewesen wäre, auch alle Studien für die indirekten Vergleiche hätte ausschließen müssen, die keine Stopp-Regeln anwenden. Dazu muss man sagen: Das mag formal konsequent sein, praktisch ist es aber komplett irrelevant, weil ich bei den Patienten, bei denen ich, sage ich einmal, nicht abbreche und sie trotzdem weiterbehandele, ohnehin keine relevanten Ausheilungen habe, sondern ihnen nur zusätzlich Nebenwirkungen zufüge.

Zu dem Punkt, ob nach 2012 überhaupt noch relevante Studien in größerem Maß publiziert wurden: Das mag im Jahre 2013 die eine oder andere sein, die ein bisschen leicht veraltet war, aber wir haben bei uns, wie gesagt, als Standardtherapie seit September 2011 bereits eine Triple-Therapie durchgeführt, sodass alle relevanten Studien, die für mich als Kliniker für meine Entscheidung entscheidend sind, bis Ende 2012 publiziert waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, und danach sollten wir einen Cut machen.

Herr Dr. Kaiser: Das provoziert ja geradezu eine Rückmeldung. Ich halte Nebenwirkungen sehr wohl für patientenrelevant. Insofern mag das zwar für die SVR nicht relevant sein, aber zur Gesamtabwägung gehören selbstverständlich Nutzen und Schaden. Insofern ist es, ehrlich gesagt, eine sehr relevante Frage, ob diese Dinge berücksichtigt worden sind oder nicht.

Ich habe noch eine methodische Frage zu den Sensitivitätsanalysen, die Sie durchgeführt haben. Sie haben hier keine Varianzkorrektur vorgenommen. Wir haben ja in unserer Bewertung eine Varianzkorrektur vorgenommen, auch basierend auf der dort zur Verfügung stehenden Literatur, die das für genau solche Situationen vorsieht. Sie haben das nicht gemacht. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch einen Satz dazu geschrieben, aber kein Zitat genannt. Gibt es irgendein wissenschaftliches Zitat dafür, das begründet, warum Sie auf eine Varianzkorrektur verzichtet haben?

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Es ist korrekt, dass wir hier keinen Resizing-Approach gewählt haben. Wir haben die Ansprechwahrscheinlichkeiten durch die ersetzt, die wir in der Observed-Analyse gefunden haben, also mit 60,7 Prozent bzw. 86,5 Prozent. Es gibt aber dafür kein Literaturzitat, das wir hier liefern können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Neugebauer, bitte.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich würde ganz gern kurz auf etwas zurückkommen, auch wenn es jetzt vielleicht nicht ganz in den thematischen Fluss hineinpasst. Ich hatte mich gerade während der Diskussion kurzgeschlossen: Wir werden an die EMA herantreten, weil ich gemerkt ha-

be, dass Sie sehr unzufrieden sind – Sie haben das ja vorhin deutlich zum Ausdruck gebracht – bezüglich der Frage, was im Label ist und was nicht im Label ist. Wir stehen mit der EMA ja immer in Kontakt über verschiedene Zulassungen. Ich biete an – ich bitte, es auch so ins Protokoll mit aufzunehmen –, dass wir uns darum kümmern, die Fragestellung einreichen und Ihnen das Dokument dann nachreichen. Klare Darstellung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das wäre sehr hilfreich. Dann hätten wir diese Baustelle jedenfalls geschlossen. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Gibt es, außer dass der pU gleich noch einmal zusammenfassen kann, aus Sicht der Fachgesellschaften, der AkdÄ, der sonstigen beteiligten Unternehmen noch Ergänzungsbedarf? – Sehe ich auch nicht. – Dann Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Erst einmal vielen Dank für die offene Diskussion. Die eine oder andere Fragestellung bei Ihnen ist sicherlich noch offen geblieben. Ich habe ja eines mitgenommen; das reichen wir gerne zur Klarstellung nach. Das möchte ich betonen.

Auf der anderen Seite bitte ich das Gremium – das möchte ich nur ganz kurz noch erwähnen –, zu berücksichtigen: Wir haben hier Phase-II-Studien eingereicht. Wir haben aber extrem viele Patienten im Härtefallprogramm behandelt, und ich glaube, diese empirische Evidenz ist vielleicht an dieser Stelle sogar noch mehr relevant für eine Bewertung als die statistische Evidenz. Ich würde darum bitten, dass man das an dieser Stelle berücksichtigt; denn für uns als Unternehmer war die Frage, ob wir mit Phase-II-Daten in eine Zulassung hineingehen und Patienten vorzeitig ein Medikament zur Verfügung stellen, dass diese Outcome-Daten zeigen konnte. Es hat sich ja im Nachhinein aus unserer Recherche als berechtigt bestätigt. Wir haben viele Daten aus Behandlungsfällen vorliegen; es wurden, wie gesagt, zwischen 5.000 und 6.000 Patienten behandelt. Ich bitte, dass Sie dies bei der Entscheidung berücksichtigen. Vielen Dank dafür.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herzlichen Dank auch an Sie alle für die sehr intensive Diskussion und dafür, dass Sie schon zu so relativ früher Stunde da waren. In der Tat gibt es ein paar Fragestellungen, bei denen ein bisschen mehr Klarheit helfen könnte. Deshalb danke ich für das Angebot, dass Sie versuchen, uns as soon as possible noch eine klare Manifestation der EMA hinsichtlich des Zulassungsstatus der zwei Genotypen vorzulegen. Das wäre ganz wichtig für die Fragestellung, die wir zu beantworten haben.

Dann können wir diese Anhörung beenden. – Danke.

Schluss der Anhörung: 10.12 Uhr