

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2015
von 11.02 Uhr bis 12.27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Frau Dr. Odermatt-Dorsaz
Frau Dr. Hartmann

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

Herr Dr. Simon

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

Frau Lietz
Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Ingiliz

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

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

Herr Nouvertné
Frau Dr. Kaspar (nicht anwesend)

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

Herr Dr. Wirth

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

Frau Dr. Fröhlich
Frau Mentrup

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

Herr Prof. Dr. Berg

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen heute am Dienstag nach Ostern! Ich hoffe, Sie hatten schöne Feiertage und haben sich durch die Vorbereitung auf den heutigen Tag nicht das Ostereiersuchen in irgendeiner Form vermiesen lassen. Wir beschäftigen uns heute im Rahmen eines Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V mit Harvoni; das ist die fixe Wirkstoffkombination in Nachfolge zu Sofosbuvir, die jetzt zur Nutzenbewertung ansteht. Basis des heutigen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2015, die Sie alle kennen, die in den verschiedenen Genotypen zu einem differenzierten Urteil über den Zusatznutzen dieser Fixkombination kommt. Ich will das an dieser Stelle nicht im Einzelnen vorlesen, weil das zu viel Zeit in Anspruch nehmen würde.

Wir haben im Zuge des Stellungnahmeverfahrens eine ganze Reihe von Stellungnahmen bekommen, zum einen von Gilead, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von AbbVie, von Bristol-Myers, vom Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, von Janssen, von MSD Sharp & Dohme und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Heute haben wir eine ganze Reihe von Gästen, die ich begrüßen muss, damit wir sie alle im Protokoll haben. Zum einen haben wir Herrn Kandlbinder, Herrn Nowotsch, Frau Dr. Forestier und Frau Dr. Prasad von Gilead, Frau Dr. Odermatt-Dorsaz und Frau Dr. Hartmann von MSD Sharp & Dohme, Herrn Dr. Simon vom bng, Frau Lietz und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Herrn Dr. Ingiliz von der dagnä, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa, Herrn Nouvertné von Bristol-Myers – Frau Dr. Kaspar ist erkrankt –, Herrn Dr. Wirth von Janssen-Cilag, Frau Dr. Fröhlich und Frau Mentrup von AbbVie sowie Herrn Professor Dr. Berg von der DGVS und der DGIM. Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? – Nein.

Ein kurzer Hinweis zum Ablauf. Wir sollten zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung geben. Anschließend machen wir die übliche Frage- und Diskussionsrunde. Bitte beten Sie nicht Ihre komplette Stellungnahme herunter. Die kennen wir. Sie kennen das Verfahren auch. Ich glaube, heute müssen wir uns mit den HCV-typischen Themen beschäftigen, nämlich dem Stellenwert der interferonfreien Therapie, SVR als Surrogat, der Validität der Ergebnisse aus den historischen Vergleichen und der Patientengruppe mit dekompensierter Leberzirrhose, für die es bislang keine Behandlungsmöglichkeiten gab, da Interferon kontraindiziert war. Das sind, glaube ich, die Themen, die im Mittelpunkt der heutigen Anhörung stehen sollten. Das ist natürlich keine abschließende Aufzählung. Es ist Ihnen selbst überlassen, was Sie darüber hinaus noch vortragen wollen.

Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Nennen Sie bitte Ihren Namen, Adresse, ladungsfähige Anschrift sowie Ihr Unternehmen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Wer beginnt? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Ihre Punkte nehmen wir alle auf. Wir haben uns schon gedacht, dass die kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre hübsch, ja.

Herr Kandlbinder (Gilead): Bevor wir heute in die Anhörung einsteigen, würde ich gerne einen Blick in die Vergangenheit wagen wollen. Wo kommen wir in der Hepatitis-C-Therapie her? Interferon- und ribavirinbasierte Therapie war der Standard. Es gab schwere bis schwerste Nebenwirkungen mit Krankenhausaufenthalten, häufige Therapieabbrüche gerade wegen der Nebenwirkungen, lange Therapiedauern von in der Regel 48 Wochen, aber auch 72 Wochen waren denkbar, die Heilungsraten waren mäßig, und – ganz besonders wichtig – 50 bis 70 Prozent der betroffenen Patienten konnten wegen Interferon und Ribavirin überhaupt nicht oder nicht mehr behandelt werden. Darunter befinden sich zum Beispiel Patienten mit Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber Interferon. Das ist eine erhebliche Anzahl. Mehrmals vorbehandelte Patienten, die mit der Therapie erfolglos blieben, und Patienten, die mit Proteaseinhibitoren erfolglos behandelt wurden, hatten keine Option mehr. Patienten mit dekompensierter Zirrhose – Sie hatten es schon genannt – hatten ebenfalls keine Option, und Patienten mit Lebertransplantation vor Transplantation und nach Transplantation hatten keine medikamentöse Option zur Verfügung. Zusätzlich muss man sagen, dass bei HIV-koinfizierten Patienten die Behandlung hochgradig schwierig war. Warum ist das so? Weil die Wechselwirkungen mit den HIV-Arzneimitteln zum Teil derart groß waren, dass die Behandlung entweder nicht durchgeführt werden konnte oder, wenn sie durchführbar war, die Heilungsrate lediglich bei 22 bis 45 Prozent lag. Das ist die Historie.

Jetzt möchte ich gerne mit Harvoni beginnen. Harvoni ist das Produkt, über das wir heute sprechen. Wie hat sich die Situation seit der Zulassung dieses Produktes verändert? Praktisch alle betroffenen Patienten können heute mit Harvoni sowohl interferonfrei als auch in den meisten Fällen ribavirinfrei behandelt werden, es treten nur noch wenige und geringe Nebenwirkungen auf, und die Therapiedauer ist 8 oder 12 Wochen, in wenigen Fällen 24 Wochen. Hierzu muss nur einmal täglich eine Tablette eingenommen werden. Man stelle sich vor, wie es früher war mit den Interferonspritzen, mit mehrfacher Tablettengabe über den Tag verteilt. Das ist eine erhebliche Verbesserung schon alleine in der Komposition dieses Produktes. In wenigen Fällen kommt noch Ribavirin als eine Tablette dazu. Die Heilungsraten liegen bei praktisch 99 Prozent über alle Populationen gesehen. Das Virus ist weg und mit dem Virus auch die schweren und schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose, Leberkrebs und am Ende eben auch der Lebertod. Patienten berichten sogar während der Therapie, dass ihre ständige Müdigkeit und Abgeschlagenheit plötzlich weg seien, die normalerweise mit dem Virus in Verbindung gebracht werden, und dass sie wieder richtig am Leben teilnehmen können. – So sieht die Welt seit der Zulassung von Harvoni aus.

Diese Gegenüberstellung von Vergangenheit und Gegenwart zeigt aus unserer Sicht eindrücklich den therapeutischen Durchbruch mit Harvoni. Harvoni ist eine Sprunginnovation, und sie führt den vor einem Jahr mit Sofosbuvir begonnenen Paradigmenwechsel in der Hepatitis-C-Therapie konsequent fort. Das hat auch dazu geführt, dass die deutschen Fachgesellschaften quasi kurz nach der Zulassung des Produktes das Produkt in ihre Empfehlungen aufgenommen haben und dass parallel dazu die interferonbasierte Therapie nicht mehr als Standardtherapie empfohlen wird.

Insofern denken wir, dass ein Produkt wie Harvoni mit seinen dramatischen Effekten, die vom IQWiG auch anerkannt wurden, das derart vereinfacht praktisch alle Patienten behandelbar macht und auch noch heilt und die unzureichenden früheren Therapien obsolet macht, ein Bewertungsergebnis erhalten sollte, das den sichtbaren, den erlebten Nutzen, den wir auch jetzt in der Realität schon sehen, widerspiegelt und quantifiziert. Es sollte für den Betrachter absolut nachvollziehbar sein, was dieses Produkt leistet.

Vor diesem Hintergrund sind wir froh, dass das IQWiG-Bewertungsergebnis trotz der streng formalmethodischen Vorgaben bei der Bewertung zu einem positiven Ergebnis gekommen ist. Das IQWiG hat einen Zusatznutzen festgestellt. Trotzdem bleibt es aus unserer Sicht auf halbem Wege stehen.

Es nennt zwar einerseits die dramatischen Effekte und akzeptiert sie auch, quantifiziert dann aber nicht, was aus unserer Sicht eindeutig möglich ist.

Zu welchem Schluss ist das IQWiG gekommen? Es kommt bei diesem Produkt mit diesem Zusatznutzen zu einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das klingt für den Betrachter nicht so richtig nachvollziehbar, wenn man so draufschaut. Darum hoffen wir, in dieser mündlichen Anhörung heute noch einen Schritt weiter gehen und aufzeigen zu können, dass hier eine Quantifizierung, eine richtige Bewertung möglich ist.

Was ist der Hintergrund des IQWiG-Ergebnisses? Wie kommt das IQWiG zu diesem Ergebnis? Hier ist festzustellen, dass erst einmal die Dimension des Produktes richtig erkannt worden ist. Die dramatischen Effekte wurden identifiziert, und sie wurden auch gewürdigt. Aber jetzt liegt es an dem G-BA, was man aus dieser ersten Würdigung des IQWiG weiter macht.

Drei Aspekte aus der IQWiG-Bewertung würden wir gerne in den Vordergrund rücken wollen.

Das Thema Anhaltspunkt. Hier ist die Effektwahrscheinlichkeit festgelegt worden. Das ist für uns insofern nicht nachvollziehbar, denn einerseits sehen wir die dramatischen Effekte des Produktes, sie werden auch anerkannt, und dann wird aber quasi nur ein „Anhaltspunkt“ vergeben. Das erscheint uns überhaupt nicht sinnvoll und sachgerecht, denn die dramatischen Effekte sind wirklich herausragende Effekte. Sie geben eine große Ergebnissicherheit, und die Effektwahrscheinlichkeit ist erheblich höher anzusetzen.

Zum Thema Nichtquantifizierbarkeit. Dieses Thema ist kein neues. SVR ist in dieser Runde, glaube ich, schon häufig besprochen worden. Ich glaube, da brauchen wir gar nicht in die Tiefe einzusteigen. Die gesamte Fachwelt geht bei SVR von einem direkten patientenrelevanten Nutzenendpunkt aus. Da würden wir den G-BA bitten wollen, das wie schon in der Vergangenheit wieder aufzugreifen. Das ist ein absolut valides Surrogat. Seien wir ehrlich, Studien, die die Validität hier überprüfen könnten, sind praktisch nicht durchführbar. Insofern wird sich der Datenstatus nicht weiter verändern. Der SVR ist quantifizierbar.

Zum dritten Aspekt. Therapiedauer und Nebenwirkungen sind für uns ein großes Thema im IQWiG-Bericht gewesen. Nebenwirkungen aus formalen Gründen, weil wir eine kürzere Therapiedauer anbieten im Vergleich zur zVT, überhaupt nicht zu bewerten, obwohl dies für Patienten gerade relevant ist, erscheint uns absolut nicht nachvollziehbar. Es macht nämlich einen großen Unterschied für Patienten, ob man 8 oder 12 Wochen behandelt wird oder 48 oder 72 Wochen, und das mit den starken Nebenwirkungen, die Interferon und auch Ribavirin mit sich gebracht haben. Da gibt es sicherlich methodische Herausforderungen, denn die Studien, die angeboten werden, bilden eine 8- oder 12-Wochen-Therapie nicht ab. Aber es kann nicht sein, dass man aufgrund dieser Herausforderung schlichtweg nichts zu diesem Thema sagen will.

An dieser Stelle würden wir kurz noch einen Blick über die Landesgrenzen werfen. Das machen wir ganz gerne, um zu sehen, was um uns herum mit Harvoni passiert. Da haben wir Folgendes festgestellt: In allen Ländern, wo heute Zusatznutzenbewertungen vorliegen, ist das Produkt – die Stufen sind dort anders benannt, aber ich sage es so – als Sprunginnovation mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet worden. Gerade in den Ländern, die eine vierte Hürde kennen – die vierte Hürde heißt, sie bewerten circa ein Jahr nach Zulassung das Produkt und verhandeln einen Preis, bevor es in den Markt kommt –, ist das Verfahren bereits abgeschlossen. Ich sage es noch einmal: Das Produkt ist im November zugelassen worden, das heißt, innerhalb von drei Monaten haben Italien, Spanien und Portugal – Frankreich kommt in wenigen Wochen dazu – diese Nutzenbewertung abge-

geschlossen. Das Produkt ist im Markt schon erstattet. Das ist sicherlich herausragend. Das haben diese Länder in ihrer Geschichte auch noch nicht gesehen.

Deshalb wünschen wir uns natürlich, dass in dieser Anhörung hier Folgendes gewürdigt wird: Harvoni hat an über 3.000 Patienten konsistent sichtbare, deutliche Effekte aufgezeigt, die einen hohen patientenrelevanten Nutzen in Bezug auf Heilung und Nebenwirkungen haben. Es besteht überhaupt kein Zweifel, dass dieses Produkt nicht eine herausragende Wirksamkeit und Verträglichkeit hat. Da können Sie wahrscheinlich jeden Mediziner und auch die Patienten, die die Therapie bereits erfolgreich bestanden haben, fragen.

Insofern ist aus unserer Sicht die vorliegende Datenevidenz die bestmögliche Datenevidenz. Denn man kann heute keine Studien mehr umsetzen, die gegen einen Interferonarm laufen. Sie werden keine Patienten finden, die in diese Studien einsteigen. Insofern kann die Evidenz nicht weiter verbessert werden. Das, was heute auf dem Tisch liegt, ist die beste und lässt eine Nutzenableitung und Quantifizierung zu.

Weiterhin würden wir uns wünschen, dass, wenn quantifiziert wird, dann aber auch der deutliche Nutzen des Produktes gezeigt wird, dass er sich widerspiegelt und nicht aufgrund von Formalismen oder formalen Einschätzungen am Nutzen quasi Abzüge entstehen.

Zuletzt würde ich gerne einmal anhand der Populationen durchgehen, wie wir uns aus unserer Sicht die Nutzenbewertung vorstellen können. Dabei wollen wir alle Ihre Punkte, Herr Professor Hecken, aufgreifen. Ich würde gerne mit dem Hinweis beginnen, dass wir zur Dossiereinreichung noch nicht alle Daten vorliegen hatten. Deswegen haben wir zu bestimmten Populationen jetzt Daten nachgeholt. Die greife ich in der Darstellung der einzelnen Populationen gleich mit auf.

Ich möchte mit Genotyp 1 beginnen. Da hatten wir zwei Populationen, und zwar die therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose und die therapieerfahrenen Patienten. Für beide Patienten hat das IQWiG einen Zusatznutzen identifiziert und die dramatischen Effekte bei diesen Populationen anerkannt und für den Endpunkt SVR abgeleitet. Harvoni hat aber auch bei Nebenwirkungen diese dramatischen Effekte gezeigt. Wir haben das im Dossier berechnet und aufgezeigt. Die hat sich das IQWiG gar nicht angeschaut. Da werden sozusagen hochrelevante Daten eigentlich nicht in die Bewertung einbezogen. Da wünschten wir uns ein konsistentes Vorgehen in den dramatischen Effekten eben auch für die Nebenwirkungen. Das würde aus unserer Sicht mindestens einen „Hinweis“, wenn nicht sogar einen „Beleg“ für eine Effektwahrscheinlichkeit bedeuten und ein Nutzensmaß, das sich allein rechnerisch auf „erheblich“ quantifizieren ließe.

Die nächste Population sind die therapie-naiven Patienten mit Zirrhose. Da hatte das IQWiG keinen Zusatznutzen abgeleitet. Warum war das so? Die therapie-naiven Patienten hatten auch nach IQWiG 10- bis 20-fache Verbesserungen der SVR gegenüber der zVT gezeigt, also eindeutig ein herausragendes Ergebnis. Aber was hat das IQWiG zum ersten und einzigen Mal in der Gesamtbewertung getan? Es hat die dramatischen SVR-Verbesserungen wegen der Nebenwirkungen infrage gestellt, und dies, obwohl die Nebenwirkungen in keiner anderen Population überhaupt bewertet wurden. Da hat sich für uns die Frage gestellt: Warum tut es das gerade da? Wenn es das auch bei den anderen Populationen getan hätte, wären praktisch alle Patienten mit dramatischen Verbesserungen der Nebenwirkungen ermittelt worden. Hier aber – das ist aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt – hat das IQWiG sich etwas herausgepickt, ist selektiv vorgegangen, hat sich nur einen Therapiearm angeschaut, und zwar den 24-Wochen-Arm in dem Studiensetting, um darin die erheblichen Verbesserungen des SVR durch einen Zufallseffekt bei den schweren Nebenwirkungen in diesem 24-Wochen-Arm herabzustufen. Dabei sind aus unserer Sicht formale Fehler gemacht worden. Denn das IQWiG hat nicht zwischen Zirrhotikern und Nichtzirrhotikern unterschieden, die waren in dieser Studie nämlich alle zu-

sammen, die konnten gar nicht getrennt werden, und das IQWiG hat nicht berücksichtigt, welche schweren Nebenwirkungen eigentlich zufallsbedingt sind und welche der Medikation zuzuordnen sind. Das ist beispielsweise nur eine einzige schwere Nebenwirkung gegenüber vieren, die hier wirklich aufgetreten ist; denn die anderen Nebenwirkungen wurden von der Zulassungsbehörde als nicht relevant, für die Medikation nicht im Zusammenhang stehend bezeichnet.

Wenn man bei dieser Population richtig vorgehen würde, müsste man sich sowohl die 24-Wochen-Therapie als auch die 12-Wochen-Therapie bei den zirrhotischen Patienten anschauen. Man würde dann bei der 12-Wochen-Therapie zum Beispiel die dramatischen Nebenwirkungsverbesserungen sehen können. Dies ist übrigens auch bei den 24 Wochen der Fall, wenn man die schweren Nebenwirkungen nicht herausnehmen will, sondern doch bewerten möchte. Selbst bei dieser falschen Berücksichtigung der schweren Nebenwirkungen ergibt sich dann zumindest kein Nebenwirkungsschaden. Also müsste der dramatische SVR-Effekt in dieser Population nicht infrage gestellt werden. Insofern müsste auch für die Population der naiven Zirrhosepatienten ebenfalls mindestens ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Die nächste Population sind die HIV-koinfizierten Patienten. Auch da wurde kein Zusatznutzen festgestellt. Woran liegt das? Die Daten aus der großen Phase-III-Studie ION-4 – wir haben Daten nachgereicht – mit insgesamt 335 HIV-koinfizierten Patienten bestätigen eindrücklich die bereits vorgelegten Studienergebnisse, die wir im Dossier in der ERADICATE-Studie dargelegt haben. Zusätzlich bietet die ION-4-Studie auch noch weitere Patienten an, und zwar die therapieerfahrenen Patienten des Genotyps 1. Hier haben wir ebenfalls hohe oder höchste SVR-Raten erzielt, bis 97 Prozent in dieser Population, bei den therapienaiven Patienten sind es 95 Prozent, also fast eine Komplettheilung dieser HIV-Patienten, die früher zu 22 bis 45 Prozent geheilt werden konnten.

Dies stellt nach der IQWiG-Methodik der Berechnung der dramatischen Effekte eine mindestens 28-fache Verbesserung der SVR-Raten im Vergleich zur Vergleichstherapie dar. Aufgrund der Nebenwirkungen und vor allem der Wechselwirkungen zu den bisherigen HIV-Arzneimitteln war diese Population in der Vergangenheit immer separat betrachtet worden, als Sonderpopulation. Durch die Ergebnisse mit Harvoni ist das jetzt nicht mehr nötig, weil man sieht, dass trotz der HIV-Behandlung und der Harvoni-Behandlung diese Patienten identisch ansprechen wie die Normalpopulation und eine Heilung bis zu 97 Prozent möglich ist. Insofern ist auch hier aus unserer Sicht die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens gerechtfertigt.

Die letzte Population im Genotyp 1 sind die Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose. Für diese Patienten gibt es bis heute keine einzige Therapieoption. Es gab keine verfügbare zugelassene Therapie für diese besonders schwierig zu behandelnden Patienten. Sie müssen sich vorstellen, diese Patienten sind hochgradig krank und haben regelhaft schwerwiegende Begleiterscheinungen. Diese Patienten kann man nunmehr behandeln und erreicht eine SVR-Rate von 90 Prozent. Diese antivirale Therapie ist bei diesen Patienten nicht nur möglich, sondern sie verbessert auch noch dadurch deren klinischen Zustand, dass auch hier Heilung erreicht wird. Deshalb sollte auch bei diesen Patienten insbesondere vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs ein erheblicher Zusatznutzen anerkannt werden.

Damit komme ich zur letzten Population. Das sind die Genotyp-4-Patienten. Hier liegen ebenfalls entsprechend Daten vor. Diese Population ist auch keine einfache. Sie tritt in Deutschland und insgesamt in Europa nicht besonders häufig auf. Es gibt relativ wenig Daten zu dieser Population. Nunmehr liegen aber sehr gute Daten vor, und zwar aus zwei laufenden Studien, einmal die SYNERGY-Studie und einmal die GS-US-337-1119. Wir haben sie im Stellungnahmeverfahren eingereicht. Auch hier sehen wir: Die SVR-12-Raten liegen sowohl bei Therapie-naiv als auch bei Therapieerfahren bei

> 90 Prozent. Vergleichbare Heilungsraten wurden in keiner einzigen Studie bisher zu diesen Patienten aufgezeigt. Ich hatte schon gesagt, es gibt relativ wenig Daten, aber die, die es gibt, zeigen keinen solchen Effekt. Die früheren Ansprechraten bei diesen Patienten lagen bei einem SVR-24 zwischen 49 und 71 Prozent. Jetzt haben wir konsistente Daten, die ein Ansprechen von über 90 Prozent anzeigen. Auch hier wäre aus unserer Sicht deshalb ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt.

Damit wäre ich mit unserer Darstellung zu Ende. Wir bitten den G-BA, seine Werteentscheidung auf Basis der IQWiG-Nutzenbewertung und der heutigen Anhörung zu treffen. Ich hoffe, wir konnten deutlich machen, aus welcher Situation wir aus der Vergangenheit kommen und wo wir heute stehen. Das sind unglaubliche Fortschritte. Ich glaube, solche Sprünge sind der Arzneimittelforschung und -entwicklung selten gegeben. Insofern denken wir, dass am Ende dieses Nutzenbewertungsprozesses ein relevantes Ergebnis steht, das die dramatischen Effekte von Harvoni entsprechend berücksichtigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder, für diese Darstellung. – Ich eröffne jetzt die Fragerunde. Wer möchte? – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Herr Kandlbinder, Sie haben diverse Dinge dargestellt. Ich möchte nur auf die wichtigsten, aus meiner Sicht nicht korrekt dargestellten Dinge eingehen. Das Schöne an diesem Verfahren ist, dass alle Dinge veröffentlicht sind einschließlich der Nutzenbewertung des IQWiG, sodass jeder, der sich später das Wortprotokoll durchlesen wird, auch die Fehldarstellungen nachvollziehen kann. Sie beschreiben zum Beispiel, das IQWiG hätte sich nicht um die unerwünschten Ereignisse in diesen Fragestellungen gekümmert. Das ist schlicht falsch. Es finden sich Abschnitte zu den unerwünschten Ereignissen. Es ist jeweils dargestellt, welches die Probleme der Erhebung der unerwünschten Ereignisse sind. Denn das Problem bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist, dass Sie nicht nur Nebenwirkungen erheben, sondern eben unerwünschte Ereignisse. Erst durch den Vergleich zweier Therapien kann man feststellen, ob es einen Unterschied in Bezug auf Nebenwirkungen gibt oder nicht. Wenn Sie eine randomisierte Studie durchführen und 10 Prozent versus 5 Prozent unerwünschte Ereignisse haben, heißt das nicht, Sie haben 10 Prozent versus 5 Prozent Nebenwirkungen, sondern einen Unterschied in diesen unerwünschten Ereignissen. Der Vorteil bei den Nebenwirkungen ergibt sich durch diesen Unterschied.

Das Problem ist, dass Sie Studien mit einer Zeit zur Beobachtung der unerwünschten Ereignisse durchgeführt haben, die früh endet, nämlich durch Ihre Behandlung, während die Zeit zur Beobachtung unerwünschter Ereignisse und eben nicht nur für die Nebenwirkungen für die anderen Studien nicht so früh endet, sondern auch dort am Ende der Behandlung. Sie haben also eine Gemengelage von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen, die gar nichts mit der Therapie zu tun haben, und vergleichen eine 8-Wochen-Beobachtung solcher Ereignisse, die nichts damit zu tun haben, versus einer 48-Wochen-Beobachtung, die nichts damit zu tun haben. Das ist Ihr inhaltlich-methodisches Problem, nicht etwa ein formal-methodisches Problem.

Bei den drei unterschiedlichen Fragestellungen haben wir uns genau dieser Frage genähert. Wir können aus unserer Sicht aufgrund der Ergebnisse für die Fragestellungen 1a und 1c ausschließen, dass durch Ledipasvir/Sofosbuvir ein größerer Schaden entsteht. Sie können mit diesen Daten, mit diesem vermeintlich dramatischen Effekt, nicht nachweisen, dass Sie einen Vorteil haben, und zwar aufgrund der methodischen Probleme, die ich beschrieben habe.

Was ich an Ihren Ausführungen eben sehr irreführend fand, war, dass Sie gesagt haben, das IQWiG zieht die Daten zu den Zirrhosepatienten heran, obwohl das ein Gemisch von Patienten mit und ohne Zirrhose ist. Das ist genau das, was wir an Ihrem Dossier bemängelt haben: dass Sie diese Daten

nicht getrennt vorgelegt haben, obwohl Sie das mindestens für Ihre Studien hätten machen können. Warum haben Sie für Ihre Studien keine Auswertung für Patienten mit versus ohne Zirrhose vorgelegt, wo Sie doch in der Fragestellung 1b eine Bewertung von Patienten mit Zirrhose haben? Wie sind denn die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen, insbesondere zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für Patienten mit Zirrhose? Das haben Sie auch in Ihrer Stellungnahme jetzt wieder nicht vorgelegt, obwohl wir das in unserem Bericht bemängelt haben. Vielmehr machen Sie wiederum nur eine Gesamtanalyse. Das heißt, Sie widmen sich Ihrer eigenen Fragestellung nicht abschließend.

Ein Hinweis dazu, warum in der Fragestellung 1b primär die 24-Wochen-Daten relevant sind: Im Gegensatz zu den anderen beiden Fragestellungen ist in der Fachinformation eine Einschränkung für die 12-Wochen-Therapie, bezogen auf Risiko für Komplikationen für die Patienten, beschrieben. Das heißt, für die Fragestellungen 1a und 1c stehen die beiden unterschiedlichen Therapiedauern gleichberechtigt nebeneinander in der Fachinformation. Für die Fragestellung 1b stehen die beiden Therapiedauern nicht gleichberechtigt nebeneinander, sondern die 12-Wochen-Dauer ist alleine für Patienten vorgesehen, bei denen aufgrund der individuellen Risikoeinschätzung von einem geringen Risiko für Folgekomplikationen ausgegangen wird. Die 12-Wochen-Studien haben Sie so nicht durchgeführt. Sie haben solche Patienten nicht eingeschlossen, sondern einen Mix von Patienten. Das heißt, Ihre 12-Wochen-Daten sind für diese Beurteilung deswegen weniger geeignet. Deswegen haben wir hier die 24-Wochen-Daten für die unerwünschten Ereignisse dargestellt, wohl wissend, dass Sie hier das Problem nach wie vor haben, dass Sie keine getrennte Analyse für Zirrhose und ohne Zirrhose gemacht haben. – Das zunächst zu den aus meiner Sicht wesentlichen irreführenden Angaben von eben.

Ich habe zu Ihrer eigentlichen Stellungnahme aber noch eine oder zwei Fragen. Vielleicht zunächst die erste Frage. Sie haben neue Daten – das haben Sie eben auch erwähnt – zu Genotyp 4 vorgelegt. Sie erwähnen in Ihrer Stellungnahme, dass Sie zu der Studie 1119, dieser US-Studie, die SVR-12-Daten noch nicht vorlegen, weil da eine Publikation erstellt werden soll. Verstehe ich das richtig, dass Sie für die Entscheidung hier im G-BA die SVR-12-Daten nicht berichtet haben und auch nicht öffentlich machen wollen, weil eine Publikation erstellt werden soll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte? – Frau Prasad, bitte.

Frau Dr. Prasad (Gilead): Erst einmal möchte ich zu den Genotyp-4-Patienten und dieser Publikation etwas sagen. Die Publikation ist die CSR, die noch nicht fertiggestellt ist. Das fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann verstehe ich Ihre Aussage in den Stellungnahmen nicht so richtig. Behaupten Sie nicht, dass es einen Vorteil für SVR-12 gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier.

Frau Dr. Forestier (Gilead): Wir haben die SVR-4-Daten bereits vorliegen. Wir haben keinen Anhaltspunkt, dass sich diese Raten bei Genotyp-4-Patienten verändern, was uns eindeutig widerspiegelt, dass die Genotyp-4-Population – wir hatten das schon initial angedeutet – bisher sehr geringe Therapiemöglichkeiten hat und das auf jeden Fall einen zusätzlichen Nutzen auch für diese Patientenpopulation darstellt, sowohl in Bezug auf die Effektivität als auch in Bezug auf die Nebenwirkungen.

Ich möchte, Herr Kaiser, Ihren initialen Punkt, was die unerwünschten Nebenwirkungen angeht, aufgreifen – formal haben Sie da sicherlich völlig recht –, aber auch einen Aspekt hineinbringen, der für die HCV-Therapie anders ist als für manch andere Therapien: ein bisschen zu überlegen, woher man kommt, was das für Medikamente waren. Ich habe diese Zeiten selbst als Behandler mitgemacht, wo man mit dem herkömmlichen Interferon/Ribavirin ganz klar deutliche Nebenwirkungen zuordnen konnte, wo man die Patienten zum Teil nicht nur nicht heilen konnte, sondern mit diesen Therapien auch getötet hat. Da ist es immer schwer, zu verstehen, warum jetzt plötzlich bei den antiviralen Substanzen, die tatsächlich ihren gezielten Angriffspunkt in dem Zyklus der Replikation des Virus haben, keine Effekte da sind, was die Nebenwirkungen angeht.

Sie haben die ION-1-Studie angesprochen, wo Sie sich bei den unerwünschten Nebenwirkungen gezielt den 24-Wochen-Arm herausgesucht haben, wo tatsächlich der prozentuale Anteil der unerwünschten Nebenwirkungen mit 8 Prozent höher war als im vergleichbaren 12-Wochen-Arm mit nur 1 Prozent. Aber – da kommt für mich der entscheidende zusätzliche Faktor hinzu, den wir bisher noch nicht berücksichtigt haben – man muss sich bei den schwerwiegenden Ereignissen auch die Beurteilung dieser Ereignisse anschauen. Stehen diese Ereignisse tatsächlich im Zusammenhang mit dem Medikament, oder sind es Ereignisse gewesen, die eben nicht im Zusammenhang mit dem Medikament stehen? Wir haben für die Populationen, die Sie sich herausgegriffen haben, die therapienaiven Zirrhosepatienten, noch einmal hineingeschaut: Es wurden insgesamt vier dieser unerwünschten Ereignisse angegeben und ein Ereignis, das direkt in Medikamentenrelation zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich fange mit dem letzten Punkt an. Es hat schon in vielen Verfahren die Diskussion darum gegeben, ob die Beurteilung des Zusammenhangs mit dem Arzneimittel wirklich zuverlässig oder nicht zuverlässig ist. Es ist der Vorteil einer randomisierten Studie an einer solchen Stelle, dass man von solchen Einflussfaktoren unabhängig ist. Ich finde es aber interessant, dass Sie für die Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine solche Beurteilung hier nicht vorgenommen haben; denn das müssten Sie selbstverständlich für alle Studien machen und machen können. Dann würde sich die Rate der unerwünschten Ereignisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie ganz erheblich reduzieren. Aber – das will ich nur als Nebenbemerkung machen – diese Vorgehensweise der Beurteilung hat erhebliche methodische Probleme. Die randomisierte kontrollierte Studie – das hat Herr Kandlbinder eben gesagt – kann heutzutage gar nicht mehr durchgeführt werden, hätte nicht durchgeführt werden können. Da gibt es natürlich Gegenbeweise. Aktuell laufen noch Studien im Bereich Hepatitis C zu neuen Arzneimitteln, und zwar randomisierte kontrollierte Studien im Vergleich zu Interferon und Ribavirin.

Frau Forestier, Sie haben eben gesagt, Ribavirin bringe die Leute um. Solche Daten sollte man zeigen, dass Ribavirin tatsächlich die Leute umbringt. Da müssten Sie entsprechende Daten und Studien vorlegen. Ich will gar nicht die Nebenwirkungen von Interferon und Ribavirin kleinreden; darum geht es überhaupt nicht, sondern es geht um den Vergleich Ihrer neuen Therapie mit der alten Therapie. Sie behaupten, dass Ihre neue Therapie nebenwirkungsarm ist. Wenn Sie diese neue Therapie nur über 8 Wochen beobachten, dann können Sie über eventuelle spätere Nebenwirkungen für diese Therapie nichts sagen. Wenn Sie einen Vergleich von 8 Wochen versus 48 Wochen machen, haben Sie das Problem, das wir in diesen Bewertungen beschrieben haben. Es geht nicht darum, zu sagen, Ribavirin und Interferon machten keine schwerwiegenden, keine wichtigen Nebenwirkungen, sondern es geht darum: Kann Ihr Präparat nachweisen, dass es über einen entsprechenden Zeitraum zu weniger Nebenwirkungen führt? Das ist das Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead): Nur einen kleinen Kommentar hierzu. Ich hatte ausgeführt, ich bin fest der Meinung, es gibt methodische Herausforderungen, die diese neue Therapie mit sich bringt: aufgrund der unterschiedlichen Therapiedauern. Deshalb unser Wunsch und unser Appell an dieses Gremium, dass man hier einen Blick weiter wagt, um zu schauen, ob diese methodischen Themen nicht ausgeräumt werden können, auch wenn es, wie Sie sagen, noch Studien gibt, die eventuell im Direktvergleich stattfinden. Ich stelle hier wirklich die Frage, welche wissenschaftliche Relevanz solche Studien heute eigentlich noch haben. Die Daten sind extrem gut beschrieben über jahrzehntelange Therapieanwendung von Interferon und Riba. Man kennt die Nebenwirkungen wirklich en détail. Die Experten können das wahrscheinlich bestätigen. Insofern werden solche Studien machbar sein, wenn Sie noch Patienten finden. Vermutlich sind es aber Patienten in Ländern, die anders gelagert sind als Deutschland. Vor diesem Hintergrund würde ich wirklich bitten, dass wir uns von dieser rein formalen Geschichte lösen und hier eine medizinisch-therapeutische Bewertung vornehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Mir ist auch aufgefallen, dass es noch Studien zu Telaprevir in der Tripletherapie gibt, auf Deutsch: zum Beispiel MALACHITE 1 und 2 von AbbVie. Wir haben hier im Raum Vertreter von dieser Firma. Vielleicht könnten Sie dazu Stellung nehmen, wie weit dieses Produkt ist und inwieweit diese Studien rekrutiert haben.

Frau Mentrup (AbbVie): Ja, wir haben Studien durchgeführt in Genotyp 1 bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten, in Subgenotyp 1a und 1b getrennt, im Vergleich von unseren Therapieregimen gegen Telaprevir, Interferon/Ribavirin. Die Studien sind abgeschlossen und sind Bestandteil unserer bereits eingereichten Dossiers.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Berg. Wie wurden, bevor es diese neuen Medikamente, die DAAs, gab, Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose behandelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Berg, bitte.

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Für Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose gab es keine Behandlungsmöglichkeiten. Die Dekompensation stellt man sich immer ein bisschen schwarz und weiß vor. In der Medizin ist vieles grau. Patienten gibt es in dem sogenannten Child-A-Stadium. Das ist die kompensierte Zirrhose, ab Stadium B die dekompenzierte Zirrhose. Es hängt sicherlich ein bisschen davon ab, in welcher Weise dekompenziert. Sind ein paar Laborparameter nicht ganz in den Bereichen, in denen sie sein sollten, oder hat der Patient wirklich schon Komplikationen wie Bauchwassersucht und dergleichen? Spätestens in diesem Stadium ist es tatsächlich so, dass es eine lebensgefährliche Therapie ist. Das ist versucht worden, natürlich. Man hat immer versucht, dem Patienten mit dieser fortgeschrittenen Erkrankung noch eine Chance zu geben. Aber das ist komplett verlassen worden. Das geht nicht. Man hat keine Möglichkeit – das ist wirklich kontraindiziert –, Patienten in einem solchen Stadium der Erkrankung interferonbasiert zu behandeln.

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

Frau Bickel: Wie sehen Sie den Stellenwert der neuen Therapien bei diesen Patienten?

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Ist es mir erlaubt, vielleicht ein klein wenig auszuholen? Ich möchte mich aber wirklich kurzfassen. Vielleicht nur ein bisschen zu dem Punkt aus Sicht des Arztes und Behandlers. Die Diskussion, in die wir jetzt gerutscht sind, ist aus meiner Sicht sehr detailliert und geht an dem Großen und Ganzen wirklich ganz erheblich vorbei. Ich durfte das letzte Mal vor einem Jahr auch hier sein. Da war die Erstzulassung von Sofosbuvir. Dann kamen andere Substanzen. Da waren wir in der Zeit, wo tatsächlich große Phase-III-Studien fehlten, der Gesetzgeber und die europäische Zulassungsbehörde aber gesagt haben: Wir sehen den Fortschritt schon, und wir lassen die neuen Substanzen auch aufgrund von Phase-II-Daten interferonfrei zu, weil es Patienten gibt, die ganz erheblich davon profitieren können.

Ich denke, was wir jetzt haben, ist die Bestätigung. Wir haben die großen Phasen-III-Studien. Sie zeigen Heilungsraten von 99 Prozent. Das wird die Behandlung und auch die Epidemiologie der Hepatitis C verändern. Wenn wir akzeptieren – die Daten sind eindeutig –, dass die Hepatitis C die Menschen umbringt und der Neglect, die nicht ausreichende Berücksichtigung dieser Erkrankung, dazu geführt hat, dass die Sterberaten aufgrund von Hepatitis C in allen westlichen Industrienationen ansteigen und das eindeutig mit der geringen Therapierate korreliert, die durch die interferonbasierte Therapie zustande gekommen ist, dann ist es politisch ein sehr schwaches Statement, wenn wirklich eine durchbrechende neue Therapieform da ist, zu sagen: Vielleicht gibt es Anhaltspunkte, aber Nebenwirkungen. – Das finde ich sehr schwierig.

Um auf Ihre konkrete Frage zurückzukommen: Wir haben die Möglichkeit, Patienten, die auf der Warteliste sind, zu behandeln. Es sind Patienten, die Bauchwasser haben, die bereits Gelbsucht haben. Diese Patienten sind auch im Rahmen kontrollierter Phase-II- und Phase-III-Studien behandelt worden. Die Ergebnisse sind numerisch etwas geringer. Sie kommen nicht mehr auf 99 Prozent, sie liegen eher in dem Bereich von 90 Prozent, was natürlich dramatisch hoch ist. Wir sehen auch, dass sich die Patienten, wie man so sagt, rekompensieren. Der gelbe Farbstoff sinkt, das Bauchwasser kann verschwinden. Das ist natürlich ein erheblicher Effekt für die Patienten. Das sind die dringlichsten Patienten, die wir haben.

Auch hier hoffen wir natürlich auf ein klares, auch politisches Statement des G-BA für die Patienten, die es besonders dringend brauchen, dekompensierte Zirrhosen, die Zirrhosepatienten, ob sie nun therapienaiv sind oder nicht, die unsere ersten Zielpatienten sind. Die können nicht mehr lange warten. Hier sollte es ganz klar ein Signal geben. Es ist für die Patienten ein enorm hoher Gewinn und Nutzen, der durch die Therapie erreicht werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Berg. – Herr Dr. Simon, bitte.

Herr Dr. Simon (bng): Ich will das unterstreichen. In der Praxis ist es so: Ich habe die methodenbedingten Probleme verstanden, die das IQWiG anführt, um Nebenwirkungen vergleichen zu können, in diesem Fall die Schwierigkeiten. Aber die Praxis ist einfach, wenn therapierte Patienten, die Interferon/Ribavirin gehabt haben, zur Retherapie kommen, atmen die alle auf und sagen: Vorher hatten wir erhebliche Nebenwirkungen, jetzt haben wir sozusagen keine Nebenwirkungen. Das ist die Realität. Es kann einfach nicht sein, dass ein statistisches Problem diese Realität nicht erkennt. Das finde ich wirklich sehr schade. Da muss man, denke ich, ein ganz klares Zeichen setzen, dass das berücksichtigt wird, wenn man die Patienten selber befragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Simon. – Herr Müller, Sie hatten noch eine Frage zu den Studiendaten.

Herr Müller: Mir ist nicht ganz klar, wie die Daten sind, die Sie für die Genotypen 3 und 4 eingereicht haben. Liegen in der Stellungnahme Daten zum SVR 12 oder 24 für diese Genotypen vor, oder haben Sie die uns noch nicht eingereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Prasad, bitte schön.

Frau Dr. Prasad (Gilead): Für den Genotyp 3 haben wir keine neuen Daten eingereicht. Für Genotyp 4 haben wir die SVR-12-Daten aus der SYNERGY-Studie eingereicht. Da ist auch ein CSR eingegangen. Für die GS-US-337-1119 wird das im Laufe des Verfahrens eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was bedeutet „im Laufe des Verfahrens“? Vierzehn Tage, drei Wochen? Dann sind wir fertig.

Frau Dr. Prasad (Gilead): Wir hoffen, dass es in den nächsten zwei Wochen zur Verfügung steht. Das ist die CSR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Für mich ist noch die Frage nach Genotyp 3, therapienaiv mit Leberzirrhose. Da hatten Sie, anders als die EMA das vorgesehen hatte, die 12-Wochen-Therapie gemacht. Gibt es von Ihnen Daten nach 24 Wochen, dass Sie zumindest einen Follow-up gemacht haben? Dann noch die Frage: Warum haben Sie die Studie überhaupt so gemacht, wenn die EMA Ihnen sagt, Sie sollen 24 Wochen machen? Warum machen sie 12 Wochen? Sie haben nach 12 Wochen 100 Prozent SVR – das ist toll –, aber ein Abweichen von einer Zulassung von einer vorgegebenen Therapie. Dass es schwierig sein wird, das klarzumachen, muss Ihnen bewusst gewesen sein. Warum haben Sie das so gewählt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier, bitte.

Frau Dr. Forestier (Gilead): Das ist ein sehr guter Aspekt, aber wir haben sehr schnell erkannt, dass Harvoni für Genotyp 3 nicht das Medikament der Wahl ist, und haben deswegen keine weiteren Studien dazu gemacht. Wir haben ein Nachfolgeprodukt, das für den Genotyp 3 wesentlich effektiver ist. Wir haben deswegen die Zulassung für Genotyp 3 derzeit nur für schwerstkranke Patienten als Reservemittel erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Da muss ich nachfragen. Besser als 100 Prozent nach 12 Wochen: Was wollen Sie noch bringen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Berg.

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Darf ich das vielleicht kommentieren. Die Ergebnisse für Genotyp 3 sind nicht 100 Prozent. Bei Genotyp 3 gibt es erhebliche Variabilitäten in der Response, wie Frau Forestier sagte. Das Ledipasvir wirkt nicht so gut bei Genotyp 3. Somit hat unsere Fachgesellschaft nicht empfohlen, Harvoni bei Genotyp 3 primär einzusetzen. Hier würden wir dem IQWiG in der Bewertung völlig zustimmen, dass die Datenlage nicht ausreichend ist und dass es hier bessere Kombinationen gibt. Anders als beim Genotyp 4 sehen wir ebenfalls, dass für Genotyp 3 die Wirksamkeit nicht in der Höhe von 90 Prozent und darüber liegt. Deshalb ist es keine ideale Therapiekombination.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne auf die Gruppe der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zu sprechen kommen. Herr Simon, Sie haben eben gesagt, man müsste die Realität erkennen. Ich würde Ihnen gerne die Realität der Studiendaten mitteilen. Die liegt eben nicht, wie Herr Berg gesagt hat, bei einer SVR-Rate von 90 Prozent, sondern zunächst je nach Stadium bei einer SVR-Rate zwischen 57 und 76 Prozent. Das ist erst einmal ein anderes Wort als 90 Prozent – aus der Studie des Herstellers.

Was aber nicht missachtet werden darf – das hat der Hersteller in seinem Dossier gemacht, und das war einer unserer Kritikpunkte –, ist, dass bis zu 42 Prozent der Patienten, je nach Stadium, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis unter dieser Therapie haben. Jetzt kann man sich natürlich wiederum fragen: Sind das Nebenwirkungen dieser Therapie, oder spiegelt das nicht wider, dass diese Patienten eine schwere Erkrankung haben und deswegen schwere Komplikationen als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst werden? Aber das ist zunächst einmal Fakt in dieser Studie. Das heißt, eine Rate von circa 65 bis 80 Prozent SVR steht in dieser Studie einer Rate bis zu 40 Prozent schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber. Für eine Aufbereitung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie es für die Zusatznutzenbewertung gefordert ist – die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nachvollziehbarerweise keine antivirale Therapie, sondern, wie immer man es nennen möchte, Best Supportive Care –, gehört natürlich eine Aufbereitung dessen, was unter Best Supportive Care an unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auftritt, wenn Sie in Ihrer eigenen Studie – das ist jetzt an Gilead gerichtet – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in einer solchen hohen Rate sehen. Denn man muss diese Dinge gegeneinander abwägen. Die Bedeutung des SVR ist möglicherweise bei den Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine etwas andere als bei den Patienten, die Sie erstmalig behandeln. Sie haben eben erwähnt, es ist sichergestellt, dass keine Folgekomplikationen auftreten wie zum Beispiel Zirrhose. Diese Bedeutung kann es natürlich für den SVR bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose nicht mehr geben, weil die Zirrhose bereits aufgetreten ist. Daten dafür, welche Bedeutung der SVR bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose hat im Vergleich zu den Patienten, die noch keine Zirrhose haben, sind in diesem Dossier überhaupt nicht aufbereitet worden, liegen überhaupt nicht vor. Das heißt, man steht in einer etwas unsichereren Bewertung, was den SVR und die Bedeutung des SVR angeht, gegenüber einer relativ hohen Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in dieser Studie. Letztendlich ist das Problem, dass Sie an dieser Stelle keine vernünftige Abwägung treffen können.

Ich möchte ergänzend darauf hinweisen, dass Sie sich widersprechen, Frau Prasad, was die Unterlagenübermittlung angeht. Sie haben für genau die Indikation dekompensierte Leberzirrhose einen schon monatealten Interimsstudienbericht abgegeben, um Daten für diese Studie vorzulegen. Warum legen Sie für den G-BA nicht einen Interimsstudienbericht, eine Entwurfsversion vor, die Sie offensichtlich schon vorliegen haben? Sonst könnten Sie in zwei Wochen nicht den Studienbericht fertig haben. Das hätten Sie machen können.

Es gibt natürlich ein Problem mit den Interimsstudienberichten. Die sind nämlich in sich widersprüchlich. Das heißt, die Daten, die Sie für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose haben, haben überhaupt kein klares Bild. Sie legen einen Interimsstudienbericht vor, der sich in Teilen selbst widerspricht, und dann legen Sie zwei Vorträge vor, wo man überhaupt nicht weiß, woher diese Daten stammen. Die widersprechen nämlich wiederum dem Interimsstudienbericht im Detail.

Sie haben also für diese Population schlicht und einfach keine nachvollziehbaren Daten vorgelegt, sagen aber jetzt, dass Sie für die nächste Population eine Zwischenversion, eine Entwurfsversion des

Studienberichts nicht vorlegen, sondern auf den fertigen Studienbericht warten wollen. Das ist alles meines Erachtens in sich widersprüchlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Forestier.

Frau Forestier (Gilead): Herr Kaiser, ich möchte auf Ihre Punkte näher eingehen. Sie haben in vielen Punkten sicherlich recht, aber ich möchte noch einmal zu bedenken geben, dass wir uns als Unternehmen sehr schnell um diese Patienten gekümmert haben, bereits im Verfahren zur Zulassung unserer Substanz. Herr Berg hat es Ihnen auch schon gesagt: Das sind tatsächlich schwerstkranke Patienten, die kurz vor dem Tod stehen, wenn sie keine Therapieoption haben. Wir haben uns aus unserer Sicht sehr schnell mit unseren klinischen Studien in diese sehr schwierig zu behandelnde Patientengruppe hineinbewegt. Ich kann nur noch einmal sagen, was Herr Berg schon gesagt hat: Ob die Ansprechraten bei der dekompensierten Zirrhose bei 80, 90 oder 95 Prozent liegen, das ist ein wahn sinniger Fortschritt, wenn man im Vergleich dazu für diese Patienten den Tod hat. Das ist sicherlich ein wichtiger Aspekt.

Der andere Aspekt: Sie haben die 42 Prozent unerwünschter Ereignisse aus der SOLAR-1-Studie eben herausgenommen. Da haben Sie bei dieser Gruppe schwerstkranker Patienten, Child C, geschaut. Man weiß, dass diese Patienten schwerstkrank sind und – Herr Berg hat Ihnen das geschildert – auch ohne HCV-Therapie bereits schwerste Probleme haben. Schauen Sie sich dann zum Beispiel die Child-B-Patienten an. Da sinkt die Rate der unerwünschten Ereignisse auf 30 Prozent. Das ist durchaus eine Korrelation, was sicherlich auch auf den Schweregrad der Erkrankung zurückgeht. Aber – das ist sicherlich ein richtiger Punkt – das ist eine erste wichtige Studie für uns gewesen. Wir werden auch da unsere Hausaufgaben machen und diese schwerstkranken Patienten weiterhin mit Daten entsprechend sorgfältig eruieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Simon.

Herr Dr. Simon (bng): Ich wollte korrigieren. Meine Äußerungen zu den Nebenwirkungen bezogen sich auf Patienten mit nicht dekompensierter Zirrhose. Ich denke, da muss man einfach berücksichtigen, dass eine absolut relevante Differenz zwischen der Vortherapie und den aktuellen Therapien besteht. Zu den Daten, die Sie eben angeführt haben: Es gibt insgesamt nur 8 Patienten, die mit Child-C-Zirrhose behandelt worden sind, die schlechte Ansprechraten haben; das sind natürlich schlechte Daten. Aber es gibt keine Vortherapie. Kein Patient mit dekompensierter Zirrhose ist jemals vorher mit einer interferonhaltigen Therapie behandelt worden. Das ist absolut kontraindiziert.

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

Frau Bickel: Könnten Sie bitte wiederholen: Bekommen wir den Studienbericht der SOLAR-1-Studie? Mir ist ein wenig durcheinander gekommen, welche Daten noch nachgereicht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Prasad, bitte schön.

Frau Prasad (Gilead): Wir haben einen Interimsbericht zu SOLAR 1 eingereicht. Der enthält die SVR-12-Daten. Das wird auch so sein beim Interimsstudienbericht zu Genotyp-4-Patienten. Das wird nicht der endgültige Schlussbericht sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Herr Kaiser vom IQWiG hat eben dargestellt, dass doch sehr widersprüchliche Angaben und sehr widersprüchliche Daten von Ihnen vorgelegt oder nicht vorgelegt wurden. Ich müsste das im Einzelnen nochmals nachlesen. Sie haben nach meinem Verständnis nicht zur Klärung beigetragen, sondern moralische Ausführungen gemacht. Ich glaube, dass uns das nicht weiterhilft. Deshalb wäre es sinnvoll, aufzuklären, ob diese Daten widersprüchlich waren und was Sie einreichen und eingereicht haben und noch einreichen wollen. Es geht darum, die Frage nach der Widersprüchlichkeit aufzuklären, und nicht um moralische Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead): Frau Faber, ich glaube, es geht hier nicht um Widersprüchlichkeit, sondern es geht darum, wie weit man den Anforderungen der Nutzenbewertung mit den Daten entsprechen kann. Es ist richtig, wir haben in einzelnen Bereichen nicht die Daten vorlegen können, die jetzt vom IQWiG als perfekt angesehen würden und auch der nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin umsetzbaren Nutzenbewertung standhalten würden. Aber die Daten, die wir eingereicht haben, sind alle konsistent. Sie sind nicht widersprüchlich. Sie sind konsistent, und sie sind verglichen gegen historische Daten, die extrem gut belegt sind, und zwar in jeder Population. Das werden die Experten sicherlich bestätigen können. Insofern gibt es überhaupt keinen Anlass, zu vermuten, dass hier irgendetwas nicht stimmt.

Das Einzige, worüber wir hier im Großen und Ganzen reden, ist: Wie kriegen wir den Match hin zwischen den Anforderungen, die für eine optimale Nutzenbewertung anzustellen sind, und dem, was vorliegt? Wir sagen, das, was vorliegt, ist die bestmögliche Evidenz, die auch bewertungsfähig und auswertbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Faber, oder reicht das?

Frau Dr. Faber: Würden Sie in diesem Sinne konkret die Fragen des IQWiG beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead): Welche konkret meinen Sie jetzt?

Frau Dr. Faber: Herr Kaiser hat eben darauf hingewiesen, dass einiges nicht zusammenpasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe auf zwei Sachverhalte hingewiesen. Der eine Sachverhalt ist, dass die von Ihnen im Dossier vorgelegten Daten der Studie SOLAR zu den Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose widersprüchlich sind. Sie legen nämlich zum einen die Entwurfsversion eines Studienberichts vor. Zum anderen legen Sie zwei Vorträge vor. Die Daten, die in den Vorträgen enthalten sind, und die, die in der Entwurfsversion des Studienberichts sind, sind nicht identisch. Damit legen Sie widersprüchliche Daten vor, ganz im Gegensatz zu dem, was Sie, Herr Kandlbinder, eben in Ihrer Äußerung suggeriert haben. Die Daten zur SOLAR-Studie sind in Ihren Unterlagen widersprüchlich. Dazu mag es eine Erklärung geben. Die Entwurfsversion war ein bisschen früher fertig, die Vorträge sind danach gemacht worden. Allerdings muss man sich dann fragen: Auf welcher Datenbasis werden Vorträge erstellt, wenn Sie die nicht kennen und nicht vorlegen können? Nichtsdestotrotz ist hier eine widersprüchliche Datenlage zu der SOLAR-Studie in dem Dossier enthalten.

Der zweite Widerspruch, auf den ich aufmerksam gemacht habe, ist, dass Sie in Ihrem Dossier eine Entwurfs- und keine fertige Version eines Studienberichts vorgelegt haben, egal ob das ein Interimsstudienbericht oder der Bericht einer abgeschlossenen Studie ist. Dass Sie jetzt zu der Studie vom Genotyp 4 sagen, wir konnten das noch nicht vorlegen, daran wird noch gearbeitet, aber in ein paar Wochen ist das fertig: Eine solche Entwurfsversion hätten Sie natürlich, genauso wie Sie das für das Dossier für die SOLAR-Studie gemacht haben, auch mit der Stellungnahme vorlegen können. – Auf diese beiden Widersprüche habe ich aufmerksam gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead): Nur ein kurzer Hinweis dazu. Wir versuchen, im Rahmen der Nutzenbewertung schnellstmöglich und bestmöglich Daten, die im Zwischenfeld noch hereinkommen, natürlich irgendwie einzubringen. Wenn es da unterschiedliche Datenpunkte gibt, sehen Sie daran, wie kompliziert es ist, wenn die Studien noch nicht komplett fertig sind und auch die Berichte noch nicht komplett fertig sind, hier eine absolute Konsistenz hinzubekommen. In diesem Fall scheint das wohl auffällig gewesen zu sein.

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

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Herr Kaiser, weil Sie die Heilungsrate von 57 Prozent in den Studien zur dekompensierten Zirrhose angesprochen haben: Ich weiß nicht, ob Sie sich auf frühere Daten zur Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie beziehen. Aber in der SOLAR-Studie liegen die Heilungsraten zwischen 85 und 90 Prozent. Das sind die SVR-12-Daten, die so in den Vortragsdaten publiziert sind – um das noch einmal darzustellen.

Vielleicht noch ein Kommentar zu den Nebenwirkungen. Natürlich können wir lange um des Kaisers Bart reden. Es gibt nicht die vergleichenden Studien, und man kann natürlich sagen: Dann können wir es gar nicht bewerten. Aber es gibt sehr schöne Analysen von diesen annähernd 2.000 Patienten, die im Rahmen der Phase-III-Studie untersucht wurden, wo sehr aufwendig Lebensqualitätsbögen geführt wurden, wie es den Patienten unter der Therapie geht. Das ist gemacht worden für HIV-koinfizierte Patienten, für Patienten mit chronischer Hepatitis C. Die Datenlage ist sehr groß und zeigt unter Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität. Ich hatte das in meiner Stellungnahme auch dargestellt: so ungefähr 7 Prozent. Es ist nicht so, dass die jetzt aufschreien und sagen: Hurra, ich juble. Aber es ist ein Trend zur Besserung. Wir haben die historischen Kontrollen, wie es Patienten unter Interferon geht. Wir haben die Depressionsraten und dergleichen. Das sind historische Vergleiche, aber robuste Vergleiche, die wir machen können. Wir haben eine sehr gute Datenlage zur Lebensqualität unter der genannten Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir, die man gut für die Bewertung heranziehen kann und die auch für sich steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Berg. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Beschrieben sind Resistenzen, die auftreten. Mich würde interessieren, wie lange die längsten Beobachtungszeiten von Patienten sind, die angesprochen haben, und ob es auch noch Spätresistenzen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier, bitte.

Frau Forestier (Gilead): Wir haben für Harvoni unter allen Zulassungsstudien diese Resistenzproblematik bereits aufgegriffen und haben gesehen: Es gibt vor Therapiebeginn bereits Resistenzmutan-

ten, die allerdings nur zu einem sehr geringem Prozentsatz nicht dazu führen, dass die Therapie trotz dieser Resistenzen initial erfolgreich durchgeführt wird. Das liegt hauptsächlich an dem Ledipasvir, dem NS5A-Inhibitor, wo diese Resistenzen bekannt sind. Der Grund, weswegen trotz dieser Resistenzen die Patienten ansprechen, ist sicherlich in dem stabilen Backbone Sofosbuvir zu sehen, das in der Lage ist, diese Resistenzproblematik von Ledipasvir erfolgreich zu unterdrücken.

Zu Ihrer Frage, was wir mit den Patienten nach Therapieende machen: Im Follow-up untersuchen wir sie sehr engmaschig und haben jetzt eine Studie gestartet, eine Rescue-Studie, wo wir all diese Patienten, die aus irgendwelchen Resistenzproblemen nicht angesprochen haben, drei Jahre nachverfolgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Ich hatte eigentlich nach denen gefragt, die angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier.

Frau Forestier (Gilead): Da haben wir als Nachbeobachtungsmarker nur die erfolgreiche HCV-RNA-Testung zunächst. Solange die bei den Patienten nach Follow-up der Studie 24 Wochen negativ geblieben ist, haben wir an diesen Patienten keine Resistenztestung gemacht, weil dieser Marker für uns mit einem dauerhaftem Ansprechen korreliert, und wir haben keine Hinweise, dass bei diesen Patienten irgendwelche Spätresistenzen auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich muss kurz auf die 12 Wochen statt der 24 Wochen Behandlungsdauer bei den Zirrhosepatienten zurückkommen. Sie haben auch gesagt, dass das ein besonders schwierig zu behandelndes Kollektiv ist. Weil diese Patienten schwierig zu behandeln sind, steht auch in der Fachinformation, dass sie 24 Wochen behandelt werden sollten und nicht 12 Wochen. Was hat dazu geführt, dass Sie die nur 12 Wochen lang behandelt haben, obwohl Sie wissen, dass es ein schwer zu behandelndes Kollektiv ist, und man gegebenenfalls davon ausgehen könnte, dass die 24-wöchige Behandlung zu einem besseren Therapieergebnis führen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Sie haben eben schon gehört, dass Sie das für diesen Genotyp als – ich drücke es zurückhaltend aus – suboptimale Therapieoption ansehen.

(Herr Kandlbinder (Gilead): Waren Sie jetzt gerade beim Genotyp 3?)

– Bei den Zwölfern. Darüber hatten wir eben schon gesprochen. Herr LangHeinrich ist eben zurückgegangen. Sie hatten eben gesagt, 12 Wochen. Ich will Sie jetzt nicht falsch zitieren. Ich hatte jedoch mitgenommen, dass Sie selber nicht so unbedingt davon überzeugt sind, dass das die optimale Therapie für diese Patientengruppe ist. Sie hatten angedeutet, dass Sie ein weiteres Produkt in der Pipeline haben. Herr LangHeinrich fragt jetzt nochmals, es hätte sein können, dass nach 24 Wochen bessere Effekte eingetreten wären. Wieso ist also in der Regel nach 12 Wochen Schluss? – Frau Forestier.

Frau Forestier (Gilead): Wie wir schon gesagt haben, das ist für uns nicht die Therapie der Wahl bei dem Genotyp 3. Herr Berg hat es Ihnen auch gesagt, die viralen Ansprechraten auch für 12 Wochen sind für uns nicht als optimal mit dieser Substanz zu sehen. Zu der Frage, wie die 24 Wochen in die Fachinformation kommen: Das ist aufgrund aller Daten, die wir den Zulassungsbehörden geliefert haben. Die haben dann entschieden, nur die schwerstkranken Patienten, die auch Genotyp-3-

dekompensiert sind und/oder die wirklich keine andere Option mehr haben, würde man derzeit mit Harvoni behandeln. Da hat man sich von den 12 Wochen – denn das sind definitiv die kränksten Patienten – verabschiedet und gesagt: Da geht man bei Genotyp 3 auf die 24 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Jetzt einmal nicht die Therapiedauer, sondern ähnlich dem Thema, das Frau Grell hatte. SVR ist definiert, was 24 Wochen nach Therapieende für ein Zustand ist. Jetzt wäre für mich die Frage: Wie waren die Ergebnisse direkt zum Therapieende? Was hat sich in den 24 Wochen getan? Sind alle, die nach Therapieende nicht mehr nachweisbar waren, auch nach 24 Wochen noch so, oder sind es mehr oder weniger? Das würde mich einfach interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier.

Frau Forestier (Gilead): Das ist eine sehr gute Frage. Wir haben tatsächlich aus der Historie, als wir noch die 48-wöchigen Therapielängen hatten, SVR-24 als dauerhaften Ansprechmarker der HCV-Therapie gehabt, haben aber jetzt bei den direkt antiviralen Substanzen dadurch, dass die Therapiezeiträume immer kürzer sind, einen sehr guten Marker, das SVR-12, das bereits als dauerhafte Ausheilung angesehen werden kann. Wir haben zusätzlich aus unseren Zulassungsstudien – um Ihre Frage zu beantworten – trotzdem die Korrelation gemacht: Was passiert 4 Wochen nach Therapieende, was passiert 12 Wochen nach Therapieende, und was passiert 24 Wochen nach Therapieende? Da kann man wirklich sagen, das sind robuste Ergebnisse, und die SVR-12-Raten sind gleichzusetzen mit dem, was Sie 24 Wochen nach Therapieende sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Heckemann?

Herr Dr. Heckemann: Dann hätte mich aber interessiert, wie es direkt zu Therapieende, also nach 0 Wochen, aussieht. Sie haben gesagt, Sie haben auch 4 Wochen genommen. Sie haben jetzt gesagt, die Ergebnisse nach 12 und nach 24 Wochen seien gleich. Aber sind jetzt die Ergebnisse nach 24, nach 12, nach 4 und nach 0 Wochen auch gleich? Das wäre eine interessante Frage. Gibt es noch eine Verbesserung nach Therapieende, oder gibt es eine Verschlechterung nach Therapieende?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier, bitte.

Frau Forestier (Gilead): Entschuldigung, dass ich das offensichtlich missverständlich ausgedrückt habe. Bei der sehr typischen viralen Kinetik bei der HCV-Infektion haben Sie den Verlauf, wenn die Patienten negativ werden, dann bleiben sie negativ. Nur sehr selten haben Sie unter der Therapie die Situation, dass gerade gegen Therapieende, wenn der Patient sehr lange virusnegativ unter der Therapie war, das Virus noch einmal auftaucht. Zu Ihrer Frage: Direkt zu Therapieende haben wir diese Daten natürlich auch. Ich habe vergessen, das vorhin mit anzuführen. Auch diese Daten korrelieren mit dem, was Sie 4 Wochen danach sehen, was Sie 12 Wochen und was Sie 24 Wochen danach sehen.

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

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Ich wollte es in einfachen Worten nochmals kommentieren. Die Ansprechraten der Patienten, die die Medikamente nehmen, liegen tatsächlich bei 100 Prozent, also alle Patienten zum Therapieende, die unter Medikation sind, sind virusfrei, und die Rückfallraten –

das ergibt sich aus den Heilungsraten – liegen bei wenigen Prozent. Das hängt etwas vom Stadium der Erkrankung ab. Bei Patienten ohne Zirrhose ist die Rückfallrate im Verlauf der nächsten 24 Wochen ungefähr bei 1, maximal 2 Prozent. Bei Zirrhose kann das auf 5 Prozent ansteigen, bei dekompensierten Zirrhosen etwas höher, bis 10 Prozent, 15 Prozent Rückfallrate. Also: Am Therapieende alle negativ, und dann können wenige Prozent in den nächsten 4 bis 24 Wochen einen Rückfall erleiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Nur eine ganz kleine Frage. Inwiefern sind das Rückfälle? Oder sind Neuinfektionen möglich?

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Das ist eine sehr ausgefuchste Frage. Bei allem, was innerhalb der ersten 12 Wochen, insbesondere der ersten 4 Wochen passiert, denken wir natürlich an den Rückfall. Man kann den Virustyp bestimmen, um zu sehen: Ist das der gleiche, der vor der Therapie war?, was ein starkes Argument für den Rückfall ist. Aber Sie haben recht, es gibt Neuinfektionen. Für den Langzeitverlauf, also jenseits der 24. Woche, gibt es Langzeitdaten: Es liegt ungefähr bei 1 Prozent, dass wieder Viren auftreten. In manchen Risikopopulationen kann das höher sein. Das sind wahrscheinlich eher Neuinfektionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Mich hat die Frage bewegt, warum wir 12 Wochen Naive und Nichtzirrhotiker behandeln. Denn die SVR-Raten sind zwischen 8 und 12 Wochen praktisch identisch. Könnten Sie dazu noch ein Statement abgeben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier, bitte.

Frau Forestier (Gilead): Da haben Sie völlig recht. Allerdings haben wir bei den therapienaiven Patienten aufgrund der Daten bewusst die Unterscheidung hinzugenommen: Für welche Patienten kann die Behandlungszeit noch einmal verkürzt werden? Wir haben, was die Ausgangsviruslast bei diesen Patienten angeht, noch einmal Unterschiede gesehen. Wir haben deswegen bewusst den Cut-off von 6 Millionen eingeführt; man hat gesagt, bei dieser Grenze ist es wirklich sicher, die therapienaiven Patienten 8 Wochen zu behandeln. Wir haben dann geschaut: Was passiert, wenn diese Ausgangsviruslast höher ist? Wir haben dann gesehen, dass über 10 Millionen tatsächlich die Relapse-Rate dieser Patienten nicht signifikant hoch ist. Wir reden immer noch von einem sehr geringen Prozentsatz mit 6 Prozent. Aber da kommt es zu einer Verschlechterung der SVR-Rate. Deswegen die Empfehlung, therapienaive Patienten nur 8 Wochen zu behandeln, bei denen, die unter der 6-Millionen-Grenze liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Darf ich noch einmal nachfragen, mit wie viel Prozent wir in der Bevölkerung rechnen müssen, die in dieser Grenze liegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier.

Frau Forestier (Gilead): Das ist eine sehr gute Frage. Wir gehen im Moment von 60 Prozent der therapienaiven Patienten aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Unter 6 Millionen, 60 Prozent der therapienaiven Patienten, okay.
– Bitte, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe eine Nachfrage an Professor Berg. Sie haben für mich völlig nachvollziehbar geschildert, dass Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose Child C wirklich den größten Bedarf für eine Therapie haben. Natürlich haben wir die mit Interferon nie behandeln können, in der Tripletherapie schon gar nicht. Auf der anderen Seite: Wie lange würden Sie denn behandeln? Wir haben gar keine Daten zu 24 Wochen. Wie lange würden Sie sie denn behandeln? Würden Sie sie überhaupt behandeln? Oder würden Sie auf das neue Wundermittel warten?

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Die Medikamente stehen ja zur Verfügung. Wir hatten schon im letzten Jahr durch die Zulassung die Möglichkeit, das, was jetzt in einer Tablette zusammen ist, zu kombinieren. NS5A-Inhibitoren, Sofosbuvir, Simeprevir, diese Substanzen stehen ja zur Verfügung. Das heißt, wir haben die Erfahrung in der Therapie der Patienten mit dekompensierter Zirrhose.

Ich möchte Herrn Kaiser vom IQWiG durchaus sehr recht geben, dass wir hier natürlich in einer Situation sind, wenn wir Patienten behandeln, die am Ende ihrer Erkrankung sind, dekompensierte Zirrhose, dass wir doch wahrscheinlich annehmen müssen, dass wir die Zirrhose in diesem Stadium nicht mehr umkehren können. Bei frühen Stadien der Zirrhose geht das. Aber wenn wir zu spät kommen, werden die ihre Zirrhose haben. Das heißt: Wie sehen da die langfristigen Endpunkte aus? All das sind wirklich wichtige Fragen. Da kann ich ihm nur völlig recht geben. Die Daten in Richtung zehn Jahre – was passiert im Langzeitverlauf? – haben wir nicht. Ich muss nur ganz klar sagen: Was ist die Alternative, wenn Sie ein Therapeutikum haben, das wirkt, und Sie sehen, zumindest einem Teil der Patienten geht es deutlich besser, der andere Teil verbessert sich vielleicht nicht, der muss transplantiert werden? Bei den Patienten aber, die vor Transplantation zumindest virusfrei sind, kommt es nicht zur Neuinfektion des Transplantats, was ein erhebliches Problem ist. Sprich: Wir haben gar keine andere Möglichkeit, diesen schwer erkrankten Patienten zu helfen. Es ist dann auch ein Statement, zu sagen: Hier hat man keinen Zusatznutzen. Wenn natürlich die Evidenz, die man generieren kann, wenn die Patienten aus dem, was man bisher an Daten hat, natürlich einen Vorteil haben, und sei es, dass sie nicht reinfizieren, dann ist es natürlich sehr kompliziert, zu sagen: Da gibt es keinen Zusatznutzen. Ich glaube, da muss man einen vernünftigen Weg finden. Allerdings sehe ich die Kritik und die Notwendigkeit von Langzeit-Follow-up-Daten bei dieser Patientengruppe natürlich genauso. Man wird wirklich am Schluss sagen: Soundso viele Patienten sind dauerhaft vor der Transplantation bewahrt worden, soundso viele sind in der Folge doch Transplantationskandidaten geworden, aber sie haben wenigstens ihr Organ nicht reinfiziert. Das ist heutzutage auch eine klare Behandlungsindikation, die empfohlen wird.

Zur Therapiedauer. Wir kommen im Großen und Ganzen mit 12 Wochen beim Virustyp 1 in bestimmten Fällen hin. Es ist auch in unseren Leitlinienempfehlungen so festgelegt, wenn bestimmte Resistenzsituationen da sind oder dergleichen, dass man dann eine Empfehlung für die 24 Wochen gibt, insbesondere wenn die Erkrankung wirklich fortgeschritten dekompensiert ist, wo man dann auch sagt: Hier möchte ich nicht wirklich einen Rückfall riskieren, sondern hier muss man alles auf eine Karte setzen. Aber dafür – das muss man ganz ehrlich sagen – ist die Datenlage dünn. Das ist im Moment eine Empfehlung aus Sicherheit heraus, bis wir bessere Daten haben. Vielleicht reichen in Zukunft wirklich 12 Wochen für die Mehrzahl dieser Patienten, und nur für eine bestimmte Subgruppe braucht man 24 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Nachfrage, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Professor Berg, darf ich noch einmal nachfragen: So wie ich das erlebt habe, sind Patienten mit wirklich dekompensierter Leberzirrhose, mit Ösophagusvarizenblutungen und so, hochgradig gefährdet. Ich brauche gar nicht so lange Zeit, um die nachzubeobachten. Es reicht doch im Grunde genommen ein halbes Jahr bis ein Jahr.

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Nein, das reicht eigentlich nicht. Diese Datenlage haben wir schon relativ robust. Sie können dieses Child-Stadium nehmen und diesen MELD-Score. Das ist der Score, mit dem man die Dringlichkeit zur Transplantation bestimmt. Sie können sehen, er sinkt. Der Patient verbessert sich also tatsächlich in seiner Leberfunktion. Das schaffen mehr als 50 Prozent der Patienten. Was das aber für den Patienten nach fünf Jahren bedeutet, diese Daten wissen wir einfach nicht genau. Wie hoch ist dann die Rate, dass doch noch Leberkrebs entsteht? Für all diese Dinge muss man Langzeitdaten abwarten. Da ist einfach noch eine Unsicherheit bezüglich des Datensatzes.

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

Frau Bickel: Ich habe eine abschließende Frage zu den Patientenzahlen. Wie groß ist aus klinischer Sicht die Zahl der Patienten mit Hepatitis C, die eine dekompensierte Leberzirrhose haben?

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Der Anteil der dekompensierten wird nicht höher als ungefähr 5 Prozent liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Simon bestätigt das, was Herr Berg gesagt hat, durch Kopfnicken. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Die Frage ist: Wovon 5 Prozent? Aller Patienten, die eine Zirrhose haben?

Herr Prof. Dr. Berg (DGVS, DGIM): Nein, sondern aller Patienten.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit es hinterher kein Missverständnis gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 5 Prozent von allen. – Weitere Fragen? – Weiterer Erklärungs- oder Darstellungsbedarf anderer Stellungnehmer? – Sehe ich nicht. Dann haben Sie die Gelegenheit, Herr Nowotsch, aus Ihrer Sicht zusammenfassend das darzustellen, was sich heute hier ergeben hat. Bitte schön, Herr Nowotsch.

Herr Nowotsch (Gilead): Vielen Dank. – Ich glaube, das war eine ganz wichtige und auch hilfreiche Diskussion, die wir hier hatten. Was war die Ausgangslage, die wir gesehen haben? Das war, dass das IQWiG die dramatischen SVR-Verbesserungen bestätigt hatte, aber die Nebenwirkungsbewertung praktisch außen vor gelassen hat. Das geht nicht. Denn heute ist interferonfreie Therapie möglich, und in den allermeisten Fällen ist das ohne Ribavirin möglich. Heute ist das in einer Vielzahl der Fälle in einer 8-wöchigen Therapie möglich und in einer weiteren großen Anzahl in 12 Wochen möglich. Das sind dramatische Effekte, die wir hier haben. Die müssen bewertet werden, und die müssen auch quantifiziert werden.

Ich glaube, was hier in der Diskussion heute ganz klar häufig an vielen Stellen im Raum war, war praktisch das Aufeinandertreffen von Methodik und therapeutischer Realität. Manche Dinge sind, wie ich finde, sehr klar und sehr deutlich geworden.

In gewisser Weise war es ähnlich gelagert, was nicht das Thema Nebenwirkungen, sondern SVR-Relevanz angeht. Auch da hatte das IQWiG die SVR-Verbesserungen als dramatisch bezeichnet, war dann aber auf halbem Weg stehen geblieben. Das heißt, wir haben hier Effekte, wo man sieht, dass sie so stark sind, dass eine dramatische Verbesserung konstatiert wird, aber dann ist es nicht möglich, zu sagen, ob diese dramatische Verbesserung mehr ist als ein geringer Zusatznutzen, ob es ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen ist. Das macht keinen Sinn. Das ist nicht konsistent. Das passt aus meiner Sicht nicht zusammen. Das kann man sowohl bei der SVR-Verbesserung als auch bei den Nebenwirkungsverbesserungen sagen. Das gilt eindeutig für die GT-1- und die GT-4-Patienten. Wir haben heute viel über kleinere Spezialpopulationen gesprochen, weil es da viele Detailfragen gab, die im Raum standen. Das gilt aber auch für die großen Populationen, über die wir hier reden. Da sind die Effekte wirklich dramatisch. Wir haben nur recht kurz über die HIV-HCV-koinfizierten Patienten gesprochen. Jetzt liegen die neuen Daten, bereitgestellt aus der ION-4-Studie, vor. Diese zeigen deutlich, dass die koinfizierten Patienten in gleichem Maße profitieren wie die monoinfizierten. Man konnte sich vor kurzem noch nicht vorstellen, dass das der Fall sein würde. Auch Drug-to-Drug-Interactions sind jetzt nur noch ein geringeres Hindernis.

Vielleicht zum Abschluss. Ich glaube, bei der Diskussion um die dekompenzierten Zirrhotiker ist deutlich geworden, dass wir von Patienten sprechen, die in der Vergangenheit die womöglich hoffnungsloseste Situation vor sich hatten und jetzt in ganz erheblichem Maße profitieren, obwohl auch dort methodische Fragestellungen im Raum stehen. Die sind differenziert bewertet worden, aber das ändert ja am Sachverhalt nichts. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die anderthalb Stunden aus meiner Sicht sehr fruchtbarer und angeregter Diskussion. Wir werden das zu wägen haben. Wir haben von Ihnen jetzt die Ankündigung, dass es noch Zwischenauswertungen geben wird, die Sie uns as soon as possible zur Verfügung stellen. Wir werden dann auf dieser Basis zu entscheiden haben.

Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag für Sie!

Schluss der Anhörung: 12.27 Uhr