

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Dasabuvir und  
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2015  
von 12.00 Uhr bis 12.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Fröhlich  
Herr Dr. Kleine  
Frau Mentrup  
Frau Böhm

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

Frau Dr. Voigt  
Frau Rämisch (nicht anwesend)

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

Herr Kandlbinder  
Frau Dr. Prasad

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

Frau Nakonz  
Herr Nouvertné

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

Herr Dr. Borghorst (nicht anwesend)  
Frau Dr. Mehnert

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

Herr Dr. Christensen

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

Herr Prof. Dr. Sarrazin

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

Herr PD Dr. Hinrichsen

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zu unserer heutigen Anhörung zu Dasabuvir und verschiedenen Kombinationspräparaten. Es sind im Prinzip zwei Verfahren, die hier in einem Stellungnahmeverfahren zusammengefasst sind. Basis der heutigen mündlichen Anhörung sind zwei Dossierbewertungen des IQWiG, jeweils vom 29. April.

Es haben Stellungnahmen abgegeben zum einen AbbVie – ganz klar –, dann Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Gilead, MSD Sharp & Dohme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), die DGVS, die dagnä und der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung die angemeldeten Teilnehmer, die ich jetzt pflichtgemäß auch namentlich aufrufen muss. Zum einen haben wir Frau Dr. Fröhlich, Herrn Dr. Kleine, Frau Mentrup und Frau Böhm von AbbVie, dann Herrn Dr. Christensen von der dagnä, Frau Dr. Voigt von MSD – Frau Rämisch ist nicht anwesend –, Herrn Professor Sarrazin für die DGVS und die DGIM, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa, Herrn Kandlbinder und Frau Dr. Prasad von Gilead, Frau Nakonz und Herrn Nouvertné von Bristol, Frau Dr. Mehnert von Janssen sowie Herrn Privatdozenten Dr. Hinrichsen vom bng. Seien Sie herzlich willkommen!

Ein verfahrensmäßiger Hinweis: Wenn Sie sich zu Wort melden, bitte jeweils Namen, Unternehmen bzw. entsendende Fachgesellschaft oder Organisation nennen, damit wir es dann auch entsprechend im Wortprotokoll verankern können.

Wir müssen uns heute mit Hepatitis-C-typischen Themen beschäftigen, die wir alle hier ja schon aus verschiedenen Anhörungen kennen, nämlich mit Fragen des Stellenwertes der interferonfreien Therapie, dann mit SVR als Surrogatparameter, mit dem Stellenwert einarmiger Studien bzw. der Betrachtung einzelner Studienarme aus RCTs sowie der Validität der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen. Am heutigen Tage haben wir es auch noch damit zu tun, dass der pharmazeutische Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt hat, insbesondere indirekte Vergleiche zu der Fragestellung 4 „Genotyp 1b, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhosen“, dann zu den Fragestellungen 5 bis 8 „Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose“ und zu den Fragestellungen 11 und 12 „Genotyp 4 ohne Zirrhose“. Dazu werden wir sicher auch einige Takte hören.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst einmal mit einem kurzen einführenden Statement des pharmazeutischen Unternehmers beginnen und uns dann in einer Frage-Antwort-Runde den Problemstellungen nähern, die heute hier diskutiert werden müssen. – Bitte schön, Frau Mentrup.

**Frau Mentrup (AbbVie Deutschland):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, für die Möglichkeit, heute hier persönlich Stellung nehmen zu dürfen, und dafür, die Anhörung zu den beiden Produkten Viekirax<sup>®</sup> und Exviera<sup>®</sup> in einem einzigen Termin durchzuführen.

Bevor ich zum eigentlichen Thema der Stellungnahme komme, erlauben Sie mir bitte, das Team, mit dem AbbVie heute hier vertreten ist, noch einmal ausführlicher vorzustellen. Zu meiner Rechten sehen Sie Frau Fröhlich. Sie ist in der Abteilung Market Access hauptverantwortlich für die Erstellung der beiden Nutzendossiers. Daneben sehen Sie Frau Böhm; sie vertritt unsere erkrankte Kollegin aus der Statistik. Frau Böhm hat uns bei der Erstellung der beiden Nutzendossiers zu statistischen und methodischen Fragen beraten. Schließlich sehen Sie zu meiner Linken Herrn Kleine; er leitet innerhalb der Medizin bei AbbVie Deutschland den Bereich Virologie. Mein Name ist Sabine Mentrup; ich leite innerhalb der Abteilung Market Access das Team für Dossiererstellung und Gesundheitsökonomie.

Das Thema Hepatitis C – das hatten sie ja gesagt – ist in diesem Kreis nun wirklich nicht unbekannt. Deshalb möchte ich mich auf drei Punkte konzentrieren. Da ist zum einen die Besonderheit unseres Therapieregimes und des Studienprogramms, dann der Zusatznutzen für Patientengruppen, für die keine direktvergleichenden Studien vorliegen – das hatten Sie ja bereits in Ihren einführenden Worten erwähnt –, und zum dritten der Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose, ein ganz großer Punkt. Es ist uns wichtig, dass der Zusatznutzen für Viekirax® und Exviera® quantifiziert und für alle von der Zulassung erfassten Patientengruppen festgestellt wird. Wir gehen davon aus, dass auf Basis der Daten aus dem Dossier und der nachgereichten Daten der Stellungnahme die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens für Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose möglich ist. Bei diesen Patienten können wir durch die direktvergleichenden Studien nicht nur dramatische Effekte bei der SVR zeigen, sondern wir sehen teilweise auch erhebliche bis beträchtliche Effekte bei Lebensqualität und bei unerwünschten Ereignissen. Für alle weiteren Patientengruppen sollte der Zusatznutzen aus unserer Sicht beträchtlich sein.

Zunächst zum ersten Punkt, was denn besonders an Viekirax® und Exviera® ist. In den letzten Jahren sind ja bereits mehrere direkt antiviral wirksame Substanzen auf den Markt gekommen, und durch die Kombination von Sofosbuvir mit anderen direkt antiviral wirksamen Wirkstoffen sind auch bereits interferonfreie Kombinationstherapien für viele Patientengruppen möglich. Viekirax® und Exviera® unterscheiden sich davon insofern, als sie außer generisch verfügbarem Ribavirin keinen weiteren Kombinationspartner brauchen, weder Interferon noch Sofosbuvir noch eine andere direkt antiviral wirksame Substanz. Da die Entwicklung dieser Kombination von Anfang an interferonfrei geplant war, beziehen sich alle Studiendaten aus Studien in Phase II und III mit über 3.000 Patienten auf die interferonfreie Kombination dieser beiden Arzneimittel, auch die eigens durchgeführten Studien in verschiedenen besonderen Patientengruppen und natürlich unsere beiden direktvergleichenden Studien gegen eine Telaprevir-basierte Triple-Therapie. Über die Studien hinweg zeigen sich außerordentlich hohe Heilungsraten bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. Die Therapiedauer konnte gegenüber einer interferonbasierten Therapie stark verkürzt werden auf 12 bis 24 Wochen, und die Belastung der Patienten durch Nebenwirkungen wurde dadurch weiter verringert.

Vor diesem Hintergrund gehen wir davon aus – damit komme ich zum zweiten Punkt –, dass die Feststellung eines Zusatznutzens auch für die Patientengruppen möglich ist, für die direktvergleichende Studien nicht möglich waren. Für diese Patientengruppen haben wir im Dossier die Ergebnisse der nicht direktvergleichenden Studien dargestellt und, soweit es möglich war, mit der Stellungnahme nichtadjustierte indirekte Vergleiche einschließlich systematischer Literaturrecherchen nachgereicht, wie Herr Professor Hecken bereits erwähnt hat. Seitens unserer Produkte können wir dabei auf eine sehr komfortable Datenlage zurückgreifen, da wir für viele Patientengruppen eigens Studien durchgeführt haben. Wo geeignete Vergleichsdaten fehlen, ist leider ein indirekter Vergleich nicht möglich. Die über alle Studien hinweg konsistent hohe SVR-Rate und die durchweg gute Verträglichkeit zeigen jedoch, dass eine Übertragung der Ergebnisse aus den direktvergleichenden Studien und den durchgeführten indirekten Vergleichen auf alle Patienten naheliegt.

Eine besondere Situation liegt bei Genotyp 4 vor; auch das hatten Sie bereits angesprochen. Hier beruht die Zulassung auf den Daten einer Phase-II-Studie, weil die Indikation aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs erst im Laufe des Zulassungsverfahrens aufgenommen wurde. Es wäre aus unserer Sicht angebracht, hier die aus formalen Gründen vorgenommene Aufteilung auf vier Subgruppen aufzuheben und für Genotyp 4 insgesamt auf Basis der vorhandenen Daten einen Zusatznutzen festzustellen.

Der dritte und letzte Punkt, den ich gerne aufgreifen möchte, ist die Frage nach dem Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose. Hier hatten wir die Patienten in einer di-

rektvergleichenden Studie untersucht. Die Daten wurden jedoch vom IQWiG nicht bewertet, da die Patienten in der Studie mit Ribavirin behandelt wurden, die Zulassung letztlich aber ohne Ribavirin erfolgte. Als die Studie geplant wurde, Ende 2012, gingen wir davon aus, dass bei therapieerfahrenen Patienten Ribavirin grundsätzlich eine zusätzliche Wirksamkeit bedingen würde. Dementsprechend haben alle therapieerfahrenen Patienten in den direktvergleichenden Studien Ribavirin erhalten. Im Laufe des Zulassungsverfahrens zeigte sich, dass Ribavirin entbehrlich ist, weil wir in einer weiteren Studie, PEARL-II, in der genau diese Patientengruppe – Genotyp 1b, therapieerfahren, ohne Zirrhose – einmal mit und einmal ohne Ribavirin behandelt wurde, eine Heilungsrate von 100 Prozent ohne Ribavirin gesehen haben. Aus diesem Grund wurde die Zulassung ohne Ribavirin in dieser Patientengruppe erteilt. Ribavirin trägt also in dieser Patientengruppe offensichtlich nicht zur Heilung bei. Daher sind wir der Auffassung, dass die sehr guten Ergebnisse bei der Anwendung von Ribavirin in MALACHITE-II auch auf die Anwendung ohne Ribavirin laut Zulassung übertragbar sind. Das haben wir bereits im Dossier so dargelegt. Nun haben wir zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt, der zur Dossiereinreichung aus Zeitgründen noch nicht durchgeführt werden konnte.

Insgesamt sehen wir Viekirax<sup>®</sup> und Exviera<sup>®</sup> als eine Bereicherung der Therapieoptionen bei Hepatitis C, die sich durchweg durch eine außerordentlich hohe Wirksamkeit und sehr gute Verträglichkeit auszeichnen. Die gute Datenlage aus dem Dossier und aus den nachgereichten Daten sollte, wie schon erwähnt, in der Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens für Genotyp 1 ohne Zirrhose und eines mindestens beträchtlichen Zusatznutzens für alle weiteren Patientengruppen enden.

So viel von unserer Seite. Ich danke für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Mentrup. – Fragen? – Ja, bitte schön.

**Frau Wenzel-Seifert:** Den ersten Eindruck, den ich von dem Thema hatte, war, dass ich etwas erschrocken bin über die Anzahl der Subgruppen. Daher die Frage, die sich am Anfang erst einmal aufdrängt, vor allen Dingen an die Fachgesellschaften: Halten Sie es tatsächlich für klinisch sinnvoll, so viele Subgruppen aufzumachen? Und wenn nicht, welche könnten dann vielleicht sinnvollerweise auch zusammengefasst werden?

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Die Erfahrungen mit der direkt antiviralen Therapie bei der Hepatitis C in den letzten zwei Jahren haben für Patienten mit fehlender Zirrhose oder maximal kompensierter Zirrhose – wir nennen das klinisch Child-A-Zirrhose; das sind also Patienten, die eine Zirrhose haben, aber noch in einem frühen Stadium der Leberzirrhose sind und noch keine Zeichen der Dekompensation wie zum Beispiel Bauchwasser, Krampfadern, Blutungen, Mangelerscheinungen usw. haben – ebenso wie Studien, die diese Patientengruppen eingeschlossen haben, keinen relevanten Unterschied bei der Behandlung mit direkt antiviralen Medikamenten gezeigt; das heißt also, die Effektivität ist dort mehr oder weniger identisch. Erst wenn wir Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit hineinnehmen – dazu sind in diesem Jahr und Ende letzten Jahres die ersten Studien publiziert worden –, kommt es zu einer leichten Abnahme der Effektivität, die vermutlich der fehlenden Erreichbarkeit der Leberzelle durch die Architektur der Lebergefäße usw. geschuldet ist, sodass aus der Sicht der Fachgesellschaft weder die Unterteilung „Leberzirrhose – keine Leberzirrhose“ noch die Unterteilung „therapieerfahren – therapieunfähig“ eine wesentliche Rolle spielt.

Der einzige Punkt, der hier zu machen ist, ist natürlich die Vorbehandlung mit direkt antiviralen Medikamenten. Wenn hier eine Vorbehandlung mit bestimmten Substanzklassen stattgefunden hat, dann ist durchaus eine Selektion von resistenten Varianten anzunehmen, die natürlich auf die Re-Therapierbarkeit mit derselben Klasse von Substanzen Einfluss hat, weil eine bestimmte Substanzklasse, wenn die Resistenz weiterhin vorhanden ist, durchaus ausfallen kann. Also therapieerfahren

im Sinne Interferon-alfa-/Ribavirin-Vortherapie spielt keine Rolle, aber therapieerfahren im Sinne von Vorbehandlung mit direkt antiviralen Medikamenten kann durchaus eine Rolle spielen. Und eine weitere Unterteilung, die auch historische Gründe hat, zu der Herr Christensen sicher auch noch mal Stellung nehmen wird, ist die Koinfektion mit HIV, die, wie gesagt, zwar historisch eine Rolle spielte, jetzt aus unserer Sicht tatsächlich fallengelassen werden könnte. Aber da gebe ich das Wort weiter an Herrn Christensen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Als Nächstes Herr Christensen und dann Herr Hinrichsen. – Bitte, Herr Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Vielleicht darf ich in der Tat direkt bei den koinfizierten Patienten einhaken, insbesondere vor dem Hintergrund, weil das IQWiG ja in seinem Gutachten für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen gesehen hat. Ich glaube, wir haben in interferonhaltigen Therapien Therapieunterschiede gesehen; aber bei allen interferonfreien DAA-Kombinationen sprechen HIV-koinfizierte Patienten bisher gleich gut an.

Ich denke, eine Frage, die tatsächlich für diese Patientengruppe immer noch beantwortet werden muss, ist die Frage der Wechselwirkung mit den antiretroviralen Medikamenten. Dafür reichen aber sicherlich auch kleine Studien aus. Da gibt es für die Kombination, die hier diskutiert wird, die TURQUOISE-I-Studie, in der gezeigt wurde, dass das für diese Patientengruppe gut geht. Insofern ist es, wie ich glaube, nicht sinnvoll, tatsächlich die Koinfizierten noch mal gesondert aufzuführen, sondern man kann die sicherlich subsumieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Hinrichsen, bitte.

**Herr PD Dr. Hinrichsen (bng):** Ich kann Herrn Sarrazin hinsichtlich der Praktikabilität der vielen Untergruppen nur voll zustimmen. Wenn wir eine neue interferonfreie Therapie der Hepatitis C haben, dann spielt es keine Rolle, wenn ich Patienten, die ich mit konventionellen Interferonen, Depotinterferonen und Ribavirin ohne direkt antivirale Substanzen behandelt habe, mit Patienten vergleiche, die noch nie behandelt worden sind. Aus Praktikabilitätsgründen ist es ebenfalls außerhalb von klinischen Studien im Alltag für den behandelnden Arzt nicht möglich, Patienten, die eine kompensierte Zirrhose mit normaler Leberfunktion haben, von Patienten zu unterscheiden, die nur eine fortgeschrittene Fibrose, aber keine Zirrhose haben. Er müsste eine Leberbiopsie durchführen, die von unseren Fachgesellschaften nicht mehr als Mittel der Wahl anerkannt wird. Das heißt, auch aus Praktikabilitätsgründen macht es keinen Sinn, diese beiden Gruppen so zu unterscheiden. Ansonsten stimme ich Herrn Sarrazin und Herrn Christensen voll zu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Wegmann.

**Frau van Bömmel-Wegmann:** Ich habe auch eine Frage an die Fachgesellschaften. Und zwar hat das IQWiG in der Nutzenbewertung einige Effektmodifikationen festgestellt, verschiedene Subgruppenanalysen vorgenommen. Mich würde ganz allgemein interessieren, welche Subgruppen denn in diesem Therapiegebiet medizinisch überhaupt plausibel sind und was aus Ihrer Sicht Sinn macht oder nachvollziehbar ist an Effektmodifikation.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Wenn ich die Frage richtig verstehe, zielt sie darauf ab, inwieweit wir bei der Effektivität oder auch bei der Durchführbarkeit von direkt antiviralen Therapien in Zukunft Unterscheidungen machen werden und wollen. Da, glaube ich, sind zwei Dinge ganz wesentlich: Fast alle Substanzen, die aktuell zugelassen sind, haben keine pangenotypische Aktivität, die al-

le Genotypen und Subtypen gleichermaßen mit einschließt. Das heißt also, es macht weiterhin absolut Sinn, dass wir Unterscheidungen machen nach Genotyp und teilweise auch nach Subtyp. Sofosbuvir ist eine Substanz, die diese Grenzen überschreitet, aber alle anderen Substanzen nicht komplett.

Eine zweite Unterscheidung, die auch weiter Bestand haben wird, ist bei der Frage zu machen, was Resistenzen angeht. Diese spielen im Wesentlichen eine Rolle, wenn man schon einmal auf so eine Therapie versagt hat, können aber zum Teil auch schon präexistent vorhanden sein und deshalb eine Rolle spielen. Wir werden damit natürlich angesichts von Heilungsraten von über 90 Prozent demnächst kein riesiges Problem haben, aber die Erfahrung, die wir jetzt in den letzten zwei Jahren mit der Therapie mit diesen direkt antiviralen Substanzen gesammelt haben, zeigt eindeutig, dass es eben doch einzelne Patienten gibt, die auf die Therapie versagen und bei denen dann solche Resistenzen eine erhebliche Rolle für die Effektivität einer Re-Therapie spielen. Deswegen ist es aus Sicht der Patienten und der Behandler extrem wünschenswert, möglichst viele verschiedene Substanzen und Substanzklassen zur Verfügung zu haben, um auch solchen seltenen Therapieversagern noch eine effektive Therapie anbieten zu können. Das wird also auch eine Subgruppe sein, die in der Zukunft eine Rolle spielt.

Die letzte Subgruppe ist – das hatte ich eben schon angedeutet und das haben jetzt die Studien, die auf dem amerikanischen bzw. europäischen Leber-Kongress im letzten halben Jahr vorgestellt wurden, eindeutig gezeigt –: In dem Moment, wo eine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt, sind wir in einem doppelten Dilemma. Zum einen ist die Effektivität der Therapie dann nicht mehr so hoch. Es kommt offensichtlich zu einem Abfall auch der SVR-Raten von gewohnten weit über 90 Prozent auf ungefähr 70 Prozent. Und zum Zweiten ist es auch nicht ganz klar, ob wir dann an einem Punkt of no Return angekommen sind, bei dem wir vielleicht sogar eine Viruseradikation erreichen, aber die zugrundeliegende Lebererkrankung schon derartig dekompensiert ist, also strukturell fortgeschritten ist, dass wir dem Patienten nicht mehr wirklich helfen: Also das Virus ist weg, aber der Patient dekompensiert weiter. Im schlimmsten Fall würden wir damit vielleicht sogar eine Lebertransplantation verhindern, weil er sich zwar auf einem stabil schlechten Niveau einpendelt, aber nicht mehr weiter fortschreitet, weil das Virus ja jetzt eradiziert ist. Er könnte damit um die Chance einer Lebertransplantation gebracht werden, weil er nicht die erforderlichen MELD-Punkte erreicht. So treten wir hier wirklich in eine sehr komplexe Situation ein und müssen uns gut überlegen, ob wir diese Patienten vielleicht sogar erst transplantieren und nach der Transplantation die Hepatitis C behandeln, um für den einzelnen Patienten wirklich das beste Outcome zu ermöglichen. Das heißt also in der Situation – Child B, Child C – gelten tatsächlich dann auch andere Regeln. Für alles andere sehe ich keine Notwendigkeit einer weiteren Differenzierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch Herr Hinrichsen zur Ergänzung, dann Frau Bickel.

**Herr PD Dr. Hinrichsen (bng):** Ich stimme Herrn Sarrazin voll zu, nur eine kleine Anmerkung. Bei der dekompensierten Leberzirrhose Child B/C geht es nicht allein darum, dass die Effektivität geringer wird, sondern ein Teil der Substanzen wird natürlich auch hepatisch metabolisiert. Und bei fortgeschrittener Lebererkrankung kann das auch zu einer erhöhten Toxizität führen, das heißt, dass wir hier nicht nur Daten dazu brauchen, wie effektiv diese Therapie ist, sondern gleichzeitig auch die Sicherheit der Patienten überwachen müssen. Deswegen muss das gesondert beobachtet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel und dann Frau Wegmann.

**Frau Bickel:** Eine Nachfrage an die Fachgesellschaft: Habe ich Sie gerade richtig verstanden, dass Sie dennoch nach Genotypen unterscheiden würden? – Aber macht es Sinn, Genotyp 1a und 1b zu differenzieren?

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Die Differenzierung zwischen Genotyp 1a und 1b fußt im Wesentlichen auf der Historie der Entwicklung dieser Medikamente. Die Entwicklung der direkt antiviralen Medikamente war ja überhaupt erst dadurch möglich geworden, dass ein Zellkulturmodell geschaffen wurde; das ist Ralf Bartenschlager 1999 gelungen. Bis dahin war einfach Trial and Error angesagt, und all die Kandidatsubstanzen, die man in der Klinik angeliefert bekommen hat, haben nicht funktioniert. Dieses Replikon, das entwickelt wurde, also das Zellkultursystem, auf dem dann die Substanzen getestet werden konnten, ist ein Genotyp-1b-Zellkulturmodell, und das erklärt, warum alle Substanzen, die wir aktuell haben, auf Genotyp 1b optimiert sind und sich beim Genotyp 1b die besten Ansprechraten zeigen. Der Subtyp 1a sieht schon leicht anders aus. Das heißt, die Bindungsstellen der verschiedenen direkt antiviralen Substanzen können variieren, und das führt dazu, dass in entsprechenden Zellkulturen häufig leicht schlechtere Effektivitäten nachweisbar sind. Das wiederum kann dann dazu führen, dass man eventuell eine weitere Substanz mit hinzunehmen muss, wie zum Beispiel Ribavirin, oder aber, dass schlechtere Ansprechraten vorhanden sind, wenn man zum Beispiel die Therapie verkürzt. Das heißt also, die Subtypisierung auf Genotyp 1a und 1b macht aktuell tatsächlich noch Sinn. Das werden wir auch in kommenden Zulassungsprozessen – im kommenden Jahr werden wir uns ja noch weiter damit beschäftigen müssen – sehen. Da werden Substanzkombinationen zugelassen, Protease- und NS5A-Inhibitoren, und auch da spielt das offensichtlich weiterhin eine Rolle. Das heißt: Ja, aus diesen Gründen spielt diese Subtypisierung weiterhin eine Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu? – Frau Bickel und dann Frau Wegmann.

**Frau Bickel:** Ich erinnere mich jetzt nur an die Verfahren, die wir bislang mit den DAAs hatten; da wurde nicht zwischen 1a und 1b unterschieden. Da gab es keine unterschiedlichen Ergebnisse. Wie erklären Sie denn das jetzt?

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** In all den anderen Verfahren, die wir bisher gehabt haben, ging es ja um Substanzkombinationen, die mit Sofosbuvir als nukleosidischem Polymerase-Inhibitor ausgekommen sind. Damit haben Sie einen pangentypischen Effekt, der keinen Unterschied macht zwischen 1a und 1b. Sofosbuvir wirkt ja im aktiven Zentrum der Polymerase. Dort kann sich das Virus keine Variabilität leisten, weil es sich sonst nicht mehr selbst replizieren kann; dann kann es nicht überleben. Insofern macht es für das Virus keinen Sinn. Die Kombination erfolgt dann mit einer zweiten Substanz: NS5A-Inhibitor oder Protease-Inhibitor. Für diese beiden Substanzen, die immer hier mit besprochen wurden – das waren entweder das Daclatasvir oder das Ledipasvir als NS5A-Inhibitoren oder das Simeprevir als Protease-Inhibitor –, galt jeweils geringere Effektivität bei 1a im Vergleich zu 1b. Und die Studien zeigen jeweils eindeutig: Wenn Sie die Therapie verkürzen, wenn präexistente Varianten vorhanden sind, also wenn andere negative Prädiktoren dazukommen, dann sind die Effektivitäten auch mit diesen Kombinationen tatsächlich geringer.

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

**Frau van Bömmel-Wegmann:** Ich habe eine Nachfrage zu Ihrer Antwort, für die ich erst einmal vielen Dank sage. Was mich noch interessiert, ist, wie Sie die Unterschiede einschätzen, die teilweise aufgetreten sind, zum Beispiel bezüglich der Viruslast. Ihrer Antwort nach gehe ich davon aus, dass es nicht medizinisch plausibel ist. Können Sie mir da noch mal eine Antwort geben?



**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Ich muss kurz zurückfragen: Meinen Sie die Viruslast vor Beginn der antiviralen Therapie oder Viruslast unter Therapie?

**Frau van Bömmel-Wegmann:** Ich meine, die Effektmodifikation bezieht sich auf die Zeit vor Therapie.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Die Viruslast vor Therapie spielt tatsächlich eine geringe Rolle, wahrscheinlich, weil die Therapiedauer mit 12 Wochen Standardtherapie so ausreichend lang gewählt ist, dass wir das nicht mehr sehen. Wenn wir die Therapiedauer auf 4 oder 6 Wochen verkürzen, dann spielt die Ausgangsviruslast tatsächlich eine Rolle, auch bei 8 Wochen Therapie. Das haben wir ja beim Zulassungsverfahren für Sofosbuvir plus Ledipasvir gesehen. Die 8-Wochen-Therapie ist ja hier nur für eine Ausgangsviruslast kleiner als 6 Millionen zugelassen. Bei 12 Wochen macht das dann keinen Unterschied mehr. Das gilt auch für Sofosbuvir/Simeprevir, da ist eine Phase-III-Studie vorgelegt worden, die auch zeigt: kleiner als 4 Millionen – ja, da gehen 8 Wochen. Bei höheren Viruslasten geht es nicht.

Wir als Behandler möchten – das ist auch aus Sicht der Patienten natürlich wünschenswert – möglichst weit differenzieren und optimieren, das heißt, wir möchten dem Patienten eine maßgeschneiderte Therapie zukommen lassen, mit der er annähernd zu 100 Prozent geheilt werden kann. Das erspart teure Re-Therapien, und es spart natürlich Geld, wenn wir 8 Wochen statt 12 Wochen behandeln. Zumindest aus unserer Sicht ist das deswegen sehr erstrebenswert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sarrazin. – Frau Wieseler als Nächste.

**Frau Dr. Wieseler:** Noch eine kurze Nachfrage zu dieser Effektmodifikation. Wir haben ja nicht viele Effektmodifikationen gesehen in dieser Bewertung, aber eben doch eine nach Viruslast vor Therapie und auch eine nach METAVIR-Score. Das war aber jeweils nicht beim SVR, sondern bei der Lebensqualität. Würden Sie da Ihre Aussage noch mal modifizieren wollen? – Ich meine, das ist ja etwas, was wir beobachten. Können Sie sich vorstellen, dass diese Subgruppen für Lebensqualitätsmessungen eine Rolle spielen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Sarrazin hat sich zur Abwechslung mal nicht gemeldet, aber er macht es doch. Der pU darf auch etwas zu seinem Produkt sagen, aber nun zuerst Herr Sarrazin, dann Herr Kleine.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Ich hatte vermutet, dass sich jetzt als Erstes das pharmazeutische Unternehmen melden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich auch, aber Sie machen das offensichtlich so gut, dass die Kameraden hier ganz zufrieden sind.

(Heiterkeit)

Aber fangen Sie an, dann kommt Herr Kleine und danach Frau Wenzel-Seifert mit einer neuen Frage.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Die Lebensqualität und das Nebenwirkungsprofil unter der Behandlung mit den direkt antiviralen Medikamenten sind insgesamt als sehr gut zu beschreiben, wenn man vorher mit Interferon-alfa und Ribavirin behandelt. Wenn man das über viele Jahre gemacht hat, dann ist das tatsächlich ein Unterschied wie Tag und Nacht. Unter der Interferon-Ribavirin-Therapie war der böse Bube immer das Interferon. Das Ribavirin konnte man ganz gut bzw. so halbwegs managen. Jetzt hat sich das verkehrt: Bei allen Therapien, wo wir noch Ribavirin mit dazugeben

müssen, ist Ribavirin, was vorher zusammen mit dem Interferon der harmlose Teil der Therapie war, jetzt auf einmal der Treiber der Nebenwirkungen. Die Patienten leiden dann also im Wesentlichen unter Ribavirin-Nebenwirkungen. Deswegen ist es sicherlich auch als Ziel zu sehen, dass wir Ribavirin in der Zukunft weiter aus der Therapie verbannen, weil es als Nebenwirkungen im Wesentlichen Anämie, einen trockenen Husten und Hautveränderungen hervorruft. Das sind also Dinge, die wir dann noch loswerden wollen. Insofern sind hier tatsächlich noch Modifikationen vorhanden, die typischerweise am Ribavirin hängen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kleine, dann Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Dr. Kleine (AbbVie Deutschland):** Zur Ausgangsviruslast: Wir haben in gepoolten Analysen den Zusammenhang zwischen Ausgangsviruslast und SVR-Raten in großen Patientengruppen angeschaut und dabei über das gesamte Spektrum der Ausgangsviruslast keine Modifikation der SVR-Raten beobachtet, sodass ich davon ausgehe – gerade vor dem Hintergrund, dass hier auch die Lebensqualität angeschaut wurde –, dass die Effektmodifikation in Abhängigkeit von der Ausgangsviruslast aus medizinischer Sicht nicht einfach herleitbar und erklärbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Wenzel-Seifert:** Meine Frage ist einigermaßen beantwortet; ich habe aber noch eine andere Frage. Aus der Fachinformation habe ich entnommen, dass die HIV-koinfizierten Patienten nur dann mit Ihren Medikamenten behandelt werden können, wenn sie gleichzeitig auch antiretroviral behandelt werden. Und wenn ich jetzt zusammenrechne, wie viele Medikamente die gleichzeitig einnehmen, dann komme ich auf mindestens acht bis neun, wenn nicht noch irgendwelche anderen supportiven Medikamente hinzukommen, und wir haben einen CYP3A4-Inhibitor mit drin. Ist das rein potenziell überhaupt noch überschaubar von den Arzneimittelinteraktionen, wenn es, rein mathematisch ausgerechnet, über 100 werden? Wie soll man mit solchen Situationen in eigener Praxis umgehen?

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Schön, dass Sie das erwähnen, denn es zeigt noch einmal die Herausforderung in der Praxis, der wir uns dann auch entsprechend stellen müssen. Ich darf Ihnen aber versichern, dass uns das ganz gut gelingt, zumal man sagen muss: Zunächst steht es in der Fachinformation, weil die TURQUOISE-I-Studie tatsächlich bei Patienten gelaufen ist, die auch antiretroviral behandelt worden sind. Das macht sicherlich auch insofern Sinn, als dass man da natürlich auch die immunologische Situation verbessert. Es gibt ja sehr neue Daten, die zeigen, dass eine ganz frühe HIV-Therapie per se wahrscheinlich für die Patienten doch sehr sinnvoll ist.

Die HIV-Therapie an sich, die antiretrovirale Therapie, ist sicherlich in den letzten Jahren auch sehr viel überschaubarer geworden. Auch in diesem Zusammenhang haben wir hier schon gesessen und über neuere Präparate, Kombinationstherapien gebrütet. Die Wechselwirkungen müssen wir natürlich prüfen; der Umgang damit funktioniert aber in der Realität, in der Praxis ganz gut. Man muss dazusagen, dass es ja gerade bei der Hepatitis-C-Therapie im Gegensatz zur HIV-Therapie nicht um eine lebenslange Therapie geht, sondern es ist eine überschaubare Zeit – das sind in aller Regel 8 bis 12 Wochen –, und das bekommen die Patienten dann auch mit einer erhöhten Tablettenzahl ganz gut hin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch Herrn Hinrichsen, danach Frau Bickel.

**Herr PD Dr. Hinrichsen (bng):** Ich stimme Herrn Christensen voll zu. Ein ganz kurzer Zusatz dazu: Wir haben zwei Dinge zu bedenken. Das Gleiche kennen wir auch von unseren Patienten mit Lebertransplantationen, bedingt durch die Immunsuppressiva. Wir haben es hier mit einer 12-wöchigen Therapiedauer zu tun. Wir können solche Interaktionen managen; wir wissen darüber Bescheid. Und wenn es Probleme gibt, müssen wir nicht unbedingt die Therapie umstellen, sondern wir können für den individuellen Patienten, der eine so seltene Erkrankung, koinfiziert oder transplantiert, hat, das geeignete Therapieregime aussuchen, weil – und darüber sind wir froh – mehrere verschiedene Regime zugelassen sind, die ein unterschiedliches Interaktionspotenzial aufweisen.

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

**Frau Bickel:** Wir haben es ja hier zum Teil mit Vierer- bzw. Fünferkombinationen zu tun. Wenn man das jetzt mal mit einer Kombination von Sofosbuvir mit Simeprevir, Daclatasvir oder Ledipasvir vergleicht: Wo sehen Sie denn jetzt den Stellenwert dieser neuen Fünferkombination im Vergleich zu der Zweierkombination, die wir ja auch schon bewertet haben?

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Meine grundsätzliche Auffassung ist: Wettbewerb ist gut. Ich hätte mir auch gewünscht, dass Sofosbuvir/Simeprevir und Sofosbuvir/Daclatasvir vom Preis her weiter gut einsetzbar gewesen wären. Das ist aktuell etwas schwieriger geworden.

Der Vorteil der neuen Zulassung, die wir aktuell von dieser dreifach direkt antiviralen Therapie plus Ritonavir plus gegebenenfalls Ribavirin haben, ist, dass es die einzige Therapie ist, für die kein nukleosidischer Polymerase-Inhibitor gebraucht wird. Das ist durchaus nicht unerheblich, weil wir jetzt schon sehen, dass bei der Behandlung von Patienten, die einen Rückfall auf diese sehr effektiven Therapien haben, was selten vorkommt, die wiederholte Gabe von Sofosbuvir über längere Zeiträume trotz der hohen Resistenzbarriere, die diese Substanz aufweist, häufiger dazu führen kann, dass es zur Selektion von hochresistenten Mutationen kommt. Wir haben im Zulassungsprogramm mehrere Tausend Patienten gehabt, die Sofosbuvir bekommen haben; bei insgesamt 3 von mehr als 3.000 kam es zur Selektion dieser hochresistenten S282T-Mutation. Und bei nur 41 Patienten, die noch einmal über 24 Wochen re-therapiert wurden, weil sie eben nicht auf die erste Therapie angesprochen haben, waren es bereits 4. Das beweist, dass offensichtlich der längere Einsatz dieser Substanzen dann doch irgendwann zu einem Druck führt, der diese Selektion, diese resistente Mutation, ermöglicht. Und für solche Patienten ist natürlich die Verfügbarkeit von Regimen, die auch ohne Sofosbuvir auskommen, von ganz erheblicher Bedeutung.

Aber natürlich ist auch zu erwähnen, dass in der Breite des Einsatzes für die Ersttherapien und die Re-Therapien nach Peg/Riba der „einfach zu behandelnden“ Patienten einfach die Auswahl von verschiedenen Kombinationstherapien, die quasi auf Augenhöhe agieren, sowohl was die Effektivität als auch was die Verträglichkeit angeht, durchaus günstig ist und dass wir hier in der Praxis eigentlich keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieregimen erleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich noch zwei Ergänzungswünsche: zum einen von Herrn Hinrichsen, dann von Herrn Christensen und danach eine Nachfrage von Frau Bickel.

**Herr PD Dr. Hinrichsen (bng):** Ich möchte Herrn Sarrazin nur noch zusätzlich in einem Punkt zustimmen. Wir haben auch eine große Gruppe von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, und eines der Dilemmata, die wir bis heute haben, ist, dass Sofosbuvir bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion eine Einschränkung hat, wir aber auch Optionen für Patienten mit gleichzeitig einge-

schränkter Nierenfunktion brauchen. Das stellt nun ein erstes Regime dar, wo das auch möglich ist, wozu auch entsprechende Studien durchgeführt worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Christensen bitte und dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Das wäre genau mein Einwand gewesen.

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

**Frau Bickel:** Ich muss doch noch mal nachfragen. Also wenn Sie einen Patienten vor sich haben, der schon mit Interferon therapiert ist, auf was würden Sie den denn jetzt einstellen? Würden Sie den jetzt eher auf Sofosbuvir plus Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir oder auf diese Fünferkombination einstellen? – Ich finde einfach: Es sind fünf Wirkstoffe, und das birgt halt ein Interaktionspotenzial. Es ist vielleicht nicht ganz leicht zu händeln, deswegen würde ich da gern noch mal nachfragen.

**Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGVS/DGIM):** Es ist richtig, dass es natürlich von der Anzahl der Substanzen, auch von der Einnahme morgens und abends, etwas aufwändiger ist, als wenn man nur eine Tablette einmal morgens einnehmen muss, gegebenenfalls mit Ribavirin für bestimmte Subgruppen; aber von der Verträglichkeit in der Praxis sehen wir keinen Unterschied. Und auch von der Machbarkeit her – morgens und abends eine Tablette oder zwei einnehmen – sehen wir keinen Unterschied.

Wir handeln hier ganz erheblich – das sagen wir auch entsprechend in der Leitlinie – nach Wirtschaftlichkeit. Wir verschreiben die Therapie, die günstiger ist. Wenn wir uns den Listenpreis aktuell vor Augen führen – das ist das, was uns zur Verfügung steht, weil wir irgendwelche Vereinbarungen mit den Kassen nicht kennen –, dann ist es so, dass es pro Therapie ungefähr 10.000 Euro billiger ist. Ich sage meinen jungen Kollegen und Assistenten in meiner Ambulanz: Wenn du das Geld behalten dürftest, dann wäre klar, was du machen würdest. – Das ist einfach sehr viel Geld, und deswegen handeln und verschreiben wir hier nach dem Wirtschaftlichkeitsprinzip. Wenn kein Grund dagegen spricht, dann verschreiben wir die günstige Therapie, und nur, wenn Gründe dagegensprechen, wie zum Beispiel eine massive Medikamenteninteraktion und man die Medikamente nicht für die kurze Dauer von 12 Wochen umsetzen oder pausieren kann, nehmen wir eine andere Therapie, die besser passt.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich kann das vielleicht noch einmal kurz aus der Praxis ergänzen. Ich glaube, das, was Sie gerade gefragt haben, ist die Herausforderung, der wir uns zurzeit stellen. Das heißt, wir machen den großen Spagat tatsächlich zwischen Leitlinie und Nutzenbewertung – das ist nicht ganz unwesentlich für uns –, und dann gucken wir uns natürlich an: Was hat der Patient für einen Genotyp? Wie lange muss er behandelt werden? Ribavirin, ja/nein? Das sind alles Entscheidungen, die mit einfließen. Am Ende treffen wir dann eine Entscheidung unter sehr starker Berücksichtigung der Kosten der Therapien. Dann erübrigt sich schon die Frage. Also immer dann, wenn 8 Wochen Sofosbuvir und Ledipasvir – das ist zurzeit wahrscheinlich kostentechnisch unschlagbar – nicht in Frage kommen, wenn es Richtung 12 Wochen geht, weil zum Beispiel ein Patient vorbehandelt ist, dann ist dieses Regime, über das wir heute hier reden und diskutieren, sicherlich auch ein wesentliches Regime, das zum Tragen kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kleine dazu, dann Frau Wenzel-Seifert und Frau Wieseler.

**Herr Dr. Kleine (AbbVie Deutschland):** Lassen Sie mich dazu noch hinzufügen, dass wir bei einer Kombination von drei direkt antiviralen Agenzien mit dem Ritonavir dabei eine extrem gute Verträglichkeit in den Studien gesehen haben und sehr wenige Therapieabbrecher hatten, zudem eine Compliance im Phase-III-Programm, die durchweg bei über 98 Prozent lag.

Was die beschriebenen Arzneimittelinteraktionen angeht, so sind diese ausreichend charakterisiert worden, wurden auch in der Fachinformation so aufgeführt und sind in den meisten Fällen aufgrund der überschaubaren Therapiedauer auch im klinischen Management machbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert und dann Frau Wieseler.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich mag das in der Fülle des Materials, das Sie nachgereicht haben, übersehen haben. Einer der Vorteile, die ich jetzt auch erkannt habe, sind ja die Daten, die Sie für die niereninsuffizienten Patienten haben. Haben Sie die jetzt eingereicht, oder würden Sie die noch einreichen? Ansonsten können wir sie hier ja nicht bewerten.

**Herr Dr. Kleine (AbbVie Deutschland):** Die angesprochenen Daten aus der sogenannten RUBY-I-Studie standen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht zur Verfügung; sie sind erst vor wenigen Wochen auf dem europäischen Kongress in einer Interimsanalyse vorgestellt worden mit vorläufigen SVR-4-Effektivitätsdaten und Sicherheitsdaten bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung inklusive Patienten auf Hämodialyse. Das heißt, es handelt sich hier um eine laufende Studie. Die finalen Ergebnisse werden wir im Laufe des Jahres erwarten.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte noch einmal auf die Nachreichungen mit den Stellungnahmen zurückkommen; Frau Wenzel-Seifert hat das schon angesprochen. Sie haben ja sehr umfangreiche Analysen nachgereicht. Meine Frage bezieht sich auf die historischen Vergleiche, die Sie vorgelegt haben: Die Daten, sowohl die Studien auf der Seite Ihres Präparates als auch die Studien, die Sie auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Vergleich herangezogen haben, liegen ja alle schon lange vor. Warum haben Sie die nicht im Dossier eingereicht?

**Frau Dr. Fröhlich (AbbVie Deutschland):** Warum wir das damals nicht eingereicht haben, liegt einmal darin begründet, dass wir relativ wenig Zeit hatten. Zum anderen haben wir aus vorherigen Verfahren gesehen – so haben wir auch im Dossier versucht zu argumentieren –, dass eine Kausalität zwischen SVR und Nebenwirkungen existiert. Wir haben in den Studien gesehen: Die SVR-Raten lagen teilweise weit oberhalb der 95 Prozent, und die Verträglichkeit, die wir in diesen einarmigen Studien dann gesehen haben, war auch sehr gut. Von daher haben wir versucht, das deskriptiv darzustellen. Jetzt haben die bisherigen Verfahren gezeigt, dass es sehr wohl sinnvoll ist, Daten aus historischen Vergleichen nachzureichen. Wir haben aber auch die Probleme bei der Machbarkeit gesehen. Wenn man sich das aus methodischer Hinsicht anschaut, dann gibt es das Problem, dass man wirklich nur die SVR-Daten nehmen kann, weil nur in dem Bereich Daten, die man aus Artikeln herausziehen kann, verfügbar sind. Nur für die Verträglichkeit hat man dann beispielsweise keine Daten. Deshalb haben wir das zum jetzigen Zeitpunkt gemacht, um einfach noch einmal den Punkt zu setzen, dass auch da mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Sie haben auf ein Problem hingewiesen, das tatsächlich auch in den nachgereichten Unterlagen sichtbar wird. Es gibt im Grunde genommen keine Daten für unerwünschte Ereignisse, die Sie gegenüberstellen können, weil die Publikationen zum einen sowieso sehr wenig berichten, was unerwünschte Ereignisse angeht, zum anderen das auch nicht in die Patientengruppen aufgeteilt ist, die Sie auf der Nutzenseite heranziehen. Deshalb einfach noch einmal meine Frage: Wie aussagekräftig ist denn so ein historischer Vergleich, wo ich im Grunde genommen nur die Hälfte der Abwägung von Nutzen und Schaden vorlegen kann?

**Frau Dr. Fröhlich (AbbVie Deutschland):** Genau das ist der Punkt gewesen. Wir haben in vorherigen Verfahren gesehen, beispielsweise im Verfahren mit Ledipasvir/Sofosbuvir, dass der Hersteller beispielsweise auch für die Subpopulation Genotyp-1-Zirrhosepatienten historische Vergleiche vorgelegt bzw. Verträglichkeitsdaten aus Studien eingereicht hat, die aber eigentlich nicht auf diese Population passen. Vielmehr haben sie diese Daten so nachgereicht, wie sie in den Publikationen stehen, aber eben nicht identisch mit der Zielpopulation. Von daher sind wir sehr methodisch korrekt vorgegangen und haben gesagt: Wir haben diese Zielpopulation, und wir wollen auch nur über diese Zielpopulation sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde dann ganz gern generell die Bewertung von Verträglichkeit aufgreifen. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern, die sich aus den unterschiedlich langen Behandlungsdauern ergeben, haben wir ja auch in unserer Dossierbewertung problematisiert. Wir können jetzt – einmal unbenommen einem Gesamteindruck der Verträglichkeit dieser Präparate, insbesondere im Vergleich zu interferonhaltigen Regimen aus den vergleichenden Studien, die Sie vorlegen – im Grunde genommen keinen adäquaten Vergleich der unerwünschten Ereignisse vornehmen, einfach weil die Beobachtungsdauern so unterschiedlich sind und wir das auch nicht mehr durch Adjustierungsverfahren in den Griff bekommen. Hier wäre es sicherlich sinnvoll gewesen, die Beobachtungsdauern – jetzt mal unabhängig von der Behandlungsdauer – gleich lang zu wählen, weil natürlich immer auch nach Abschluss einer Behandlung noch unerwünschte Ereignisse auftreten können.

**Frau Mentrup (AbbVie Deutschland):** Das haben wir gesehen. Es war eine erhebliche Herausforderung, mit diesen unterschiedlich langen Beobachtungsdauern eine Vergleichbarkeit herzustellen. Die Nachbeobachtungsdaten lagen uns nicht vor. Die Beobachtung endete jeweils 30 Tage nach Therapieende. Das waren die Daten, mit denen wir letztendlich arbeiten konnten. Wir haben verschiedene Verfahren anzuwenden versucht. Wir haben einmal die Rohdaten verglichen. Wir hatten auch Daten verwendet, wo wir einfach die ersten 12 Wochen der Therapie angeschaut hatten. Da hatten Sie uns natürlich die Rückmeldung gegeben: Die Therapie ist noch nicht abgeschlossen. – Wir sind nach wie vor der Meinung, dass sie trotzdem aussagekräftig sind; denn in diesen ersten 12 Wochen im Vergleichsarm bekommt der Patient Telaprevir in Kombination mit Ribavirin, anschließend bekommt er nur noch Ribavirin. Das Nebenwirkungspotenzial, die Belastung für den Patienten durch eine Telaprevir-Therapie ist hinreichend dokumentiert. Wenn wir also die ersten zwölf Wochen dieses Therapiearms betrachten und auf der anderen Seite der Patient nach 12 Wochen mit Viekirax® und Exviera® die Therapie beendet, dann müsste, um das Ergebnis aus diesen 12 Wochen Vergleich noch umzudrehen, in den restlichen 36 Wochen der Nachbeobachtungszeit bei den Patienten, die die Therapie bereits beendet haben, mehr auftreten als bei den Patienten, die noch 36 Wochen oder, bei einer verkürzten Therapie, noch 12 Wochen unter einer Interferontherapie stehen. Das können wir nicht belegen, weil wir die Nachbeobachtungsdaten nicht haben. Wir können hier lediglich auf die bekannten

Erfahrungen zurückgreifen und auf die dokumentierten Nebenwirkungen der Telaprevir-basierten Therapie in diesen ersten Wochen.

Hinzu kommt, dass unter der Fortführung der Interferon- und Ribavirin-Therapie der Patient ja weiterhin diesen Medikamenten ausgesetzt ist und Nebenwirkungen, natürlich auch unerwünschte Ereignisse, durch die Therapie bekommen kann, die er ja in dem Arm, der nicht mehr unter Therapie ist, zumindest von der Medikation in diesem Zeitraum nicht bekommen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen dazu? – Frau Fröhlich.

**Frau Dr. Fröhlich (AbbVie Deutschland):** Vielen Dank. – Ich möchte gerne noch das ergänzen, was meine Kollegin Frau Mentrup gesagt hat. Und zwar haben wir jetzt auch noch zusätzliche Time-to-Event-Analysen nachgereicht, um einfach noch einmal den Punkt zu setzen, um zu sehen, wie die Daten im Vergleich sind. Also im Dossier haben wir die Rohdaten dargestellt, diese Daten nach 12 Wochen. Wir haben Inzidenzdichten dargestellt. Wir haben sehr viel versucht, um möglichst dafür zu adjustieren. Wir haben also einfach einmal geschaut: Kann man irgendwie sehen, ob es da noch Unterschiede gäbe? – Das konnten wir nicht. Alle Analysen, die wir gemacht haben, zeigen also konsistent als Ergebnisse, dass Viekirax<sup>®</sup> und Exviera<sup>®</sup> ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend noch Herr Dr. Hinrichsen.

**Herr PD Dr. Hinrichsen (bng):** Es sind ja inzwischen verschiedene Verfahren zur interferonfreien Therapie zur Begutachtung gekommen. Es ist das erste Mal, dass wir tatsächlich einen direkten Vergleich mit der zu vergleichenden Therapie durchgeführt haben. Es handelte sich um so unterschiedliche Therapieformen, dass man in unseren Fachgesellschaften in Deutschland wie in Europa und in den USA dazu gesagt hatte, das könne man eigentlich ethisch nicht mehr machen. Es ist trotzdem durchgeführt worden.

Zu dem Vergleich einer interferonbasierten Therapie, bei der nicht nur in den ersten 12 Wochen, sondern auch im weiteren Verlauf über deutliche Nebenwirkungen berichtet wird, mit einer Therapie, die nur 12 Wochen geht, dann hinterher zu sagen: Jetzt ist aber der Beobachtungszeitraum nicht lang genug – – Wir können nicht alle Punkte für uns im Alltag beantworten. Wir haben jetzt einmal die Gewissheit, dass die SVR-Rate deutlich höher ist. Und in den anderen Studien, wo wir placebokontrolliert doppelblind diese Therapie verglichen haben für 12 Wochen, konnten wir ja auch zeigen, dass 4 Wochen nach Therapieende kein Unterschied zum Placeboarm mehr war. Da würde ich dann aus praktischen Gründen eher mal einen indirekten Vergleich erlauben und dafür die korrekt durchgeführte Studie gut beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jenseits der Frage, ob eine längere Nachbeobachtungszeit praktisch durchführbar gewesen wäre, ist für mich von Interesse, dass der pharmazeutische Unternehmer hier auch dargestellt hat – das will ich ausdrücklich noch einmal bestätigt haben –, dass dieses Konvolut an Daten, was hier jetzt noch angekartet worden ist, nicht deshalb angekartet worden ist, weil sie vorher zu faul waren, das vorzulegen, weil sie es nicht gepackt haben, sondern deswegen, weil sie aus anderen Bewertungsverfahren Erkenntnisse gezogen haben, die das Nachreichen dieser Daten jetzt noch als adäquat erscheinen lassen, nachdem sie vorher von Ihnen als von eher geringerer Bedeutung eingestuft wurden. Das ist wichtig für das Protokoll, denn Zeit ist kein Faktum, das hier relevant ist. Vielmehr haben Sie mit der Dossiereinreichung alles vorzulegen, was bei Ihnen an Erkenntnismaterial zur Verfügung steht. Wenn Sie das nicht packen, dann müssen Sie eben noch 14 Tage warten, bis Sie auf den Markt gehen. Insofern bitte ich da noch einmal um

Präzisierung, damit wir auch entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen hier eine Entscheidung über Nachbewertungen treffen können – ja oder nein. Ich bitte jetzt, das einfach noch einmal klarzustellen, weil das eben so ein bisschen schluderig daherkam nach dem Motto: Gucken wir doch mal, was wir haben, und das schicken wir dem G-BA; und mit dem, was wir noch nicht haben, fahren wir nachher mit der Tram, wenn sie fährt, hier vorbei – wobei das bei einem Bahnstreik relativ schwierig ist. Da bräuchte ich also noch einmal eine Präzisierung von Ihnen.

**Frau Mentrup (AbbVie Deutschland):** Das können wir so bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist hübsch, dass Sie das bestätigen, was ich sage. Danke.

**Frau Mentrup (AbbVie Deutschland):** Wir haben zu Beginn der Dossiererstellung sehr genau überlegt, welche Daten wir hier präsentieren wollen. Es war uns klar, wir werden direktvergleichende Studien haben. Wir haben auch gesehen – und das ist ein Teil der Nachreichungen –, dass wir einen adjustierten indirekten Vergleich brauchen werden, den wir in dem Dossier bereits erwähnt haben. Wir haben zum damaligen Zeitpunkt die Aussagekraft nichtadjustierter indirekter Vergleiche für geringer gehalten. Wir haben im Laufe der Bewertungsverfahren gesehen, dass sie zunehmend Gewicht bekommen. Und wir haben die Daten nicht aus Faulheit nicht erhoben, sondern aus Beobachtung der Diskussion.

Die Frage nach einer Verschiebung der Inmarktbringung hat sich nicht stellen können. Wir haben ein beschleunigtes Zulassungsverfahren wegen großen medizinischen Bedarfs in Anspruch genommen. Es wäre den Patienten und den Behandlern kaum zu vermitteln gewesen, dass wir, nachdem wir von der Zulassungsbehörde ein beschleunigtes Zulassungsverfahren zugestanden bekommen haben, gerade wegen hohen medizinischen Bedarfs, nur deswegen noch nicht auf den Markt gegangen wären, weil wir noch Datenauswertungen anfertigen wollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. Das ist mir auch hinlänglich bekannt, weil Sie ja am 23. Dezember, wenn ich das recht erinnere, die Vorprüfung hier im Hause eingeleitet haben und wir das dann über Weihnachten auch durchgeführt haben. Insofern lag mir sehr an dieser Präzisierung. Okay, danke schön.

Weitere Fragen bitte. – Keine mehr? Okay, dann frage ich: Gibt es von den anderen Stellungnehmern noch ein Bedürfnis, ihre schriftlich eingereichten Stellungnahmen auch noch mündlich zu Protokoll zu geben? Ansonsten werden sie ja als schriftliche Stellungnahmen ausgewertet. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr.

Ich würde Ihnen noch einmal Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen. Mich würde noch einmal interessieren, wie Sie jetzt die Diskussion bewerten, die hier geführt worden ist über die Angezeigtheit der doch sehr differenzierten Subgruppenbildungen, die in der Dossierbewertung vorgenommen worden sind. Dann können wir, glaube ich, Schluss machen. – Bitte schön, Frau Mentrup.

**Frau Mentrup (AbbVie Deutschland):** Danke, Herr Professor Hecken. – Wir können, denke ich, die Plädoyers für eine stärkere Zusammenfassung der Patientengruppen durchaus unterstützen. Gerade bei diesen sehr kleinen Patientengruppen mit Genotyp 4 hatten wir ja selbst auch schon in unserer Stellungnahme angeregt, eine Zusammenlegung vorzunehmen. Auch bei den besonderen Patientengruppen – wir hatten ja hier angesprochen Posttransplant-Patienten, HIV-koinfizierte Patienten – sehen wir die Notwendigkeit für die getrennte Darstellung in erster Linie historisch begründet, weil bei diesen Patientengruppen in der Vergangenheit unterschiedliche Therapiebedingungen vorlagen. Wir



sehen das nicht mehr unter den aktuellen Therapien, insbesondere unter Viekirax<sup>®</sup> und Exviera<sup>®</sup>, weil wir hier ja, wie bereits erwähnt, außerordentlich hohe SVR-Raten breit über alle Studien sehen.

Aus meiner Sicht hat sich gezeigt und bestätigt, dass wir hier ein breites Studienprogramm haben, dass wir auf eine sehr gute Datenlage zugreifen können, sowohl aus den direktvergleichenden als auch aus den indirekten Vergleichen. Wir sehen den außerordentlichen Vorteil für Viekirax<sup>®</sup> und Exviera<sup>®</sup> nicht nur in der Morbidität, wo wir eben gegenüber den interferonfreien Therapieregimes zum einen deutlich höhere Heilungsraten erzielen als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Dual- oder Triple-Therapie –, sondern wir sehen auch den Vorteil in der Reduktion der Zahl unerwünschter Ereignisse, den wir, wie bereits von Frau Fröhlich erwähnt, ja durch zusätzliche Time-to-Event-Analysen noch einmal bestätigt sehen. Wir sehen aber auch den Vorteil für die Patienten in einer weiteren Nutzendimension, nämlich in der Verbesserung der Lebensqualität, die mit verschiedenen Instrumenten nachgewiesen werden konnte.

Vor diesem Hintergrund plädiere ich erneut für einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose und für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die übrigen Patientengruppen, die wir so weit wie möglich gerne zusammengefasst sehen würden.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu wägen haben. Das, was hier vorgetragen worden ist, wird sicherlich auch in unsere Bewertung einfließen.

Danke schön und bis zum nächsten Mal! Hier überwiegen als Anwesende mittlerweile ständige Gäste, sodass wir uns nie für länger zu verabschieden brauchen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12.58 Uhr