

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Rilpivirin (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 11.05 Uhr bis 11.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Bardenheuer
Herr Dr. Meyer-Bunsen
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Wirth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH**:

Frau Jansen
Herr Dr. Walli

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind zweigleisig unterwegs. Wir sind zum einen hier im Stellungnahmeverfahren für ein neues Anwendungsgebiet für Rilpivirin. Parallel dazu läuft noch ein Freistellungsantragsverfahren, in dem wir uns derzeit noch in einer streitigen Auseinandersetzung befinden. Das eine Verfahren – das Freistellungsantragsverfahren – hemmt nicht das Verfahren, das jetzt hier durchgeführt wird, sondern nach hiesiger Rechtsauffassung laufen die beiden Verfahren parallel, zumindest bis es eine gerichtliche Entscheidung zum Freistellungsantragsverfahren gegeben hat. Deshalb ist es aus unserer Sicht wichtig und zielführend und richtig, dass wir uns heute über das neue Anwendungsgebiet für Rilpivirin unterhalten. Wir haben hier eine Erstreckung der Zulassung auf Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 30. März 2016, zu der Janssen-Cilag GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, ViiV Healthcare GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenden begrüßen, damit Sie dort einzeln aufgeführt sind. Das sind Frau Bardenheuer, Herr Dr. Meyer-Bunsen, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Wirth von Janssen-Cilag, Herr Dr. Walli und Frau Jansen von ViiV Healthcare sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Wir wollen wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, kurz aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, die auf die Dossierbewertung des IQWiG vorgetragen worden sind, noch einmal darzustellen. Für mich wäre wichtig, dass wir uns dann über den Stellenwert von Rilpivirin für Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren unterhalten. Die Patientenpopulation und die Größe der Patientenpopulation müssen noch einmal besprochen werden. Es geht um die Frage, ob die Daten der einarmigen Studie heranzuziehen sind und ob die vorgelegten Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sein können. Bedauerlicherweise haben die Fachgesellschaften keine Stellungnahmen abgegeben, sodass wir heute keine Fachgesellschaft hier haben, um, was den Stellenwert der Therapie angeht, die Dinge mit den Fachgesellschaften und mit klinischen Praktikern erörtern zu können. Aber die Situation bezogen auf die Stellungnahmen ist schlicht und ergreifend so.

Vorschlag: Das erste Wort hat der pharmazeutische Unternehmer. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr gerne nutzen wir die Möglichkeit zur Stellungnahme hier im Nutzenbewertungsverfahren für die Erweiterung der Zulassung von Edurant®. Zu Beginn möchte ich aber meine Kollegen und mich kurz vorstellen. Da ist zu meiner linken Herr Dr. Wirth, der für den Bereich Market Access für Infektionskrankheiten bei Janssen verantwortlich ist und maßgeblich das Dossier erstellt hat, zu meiner Rechten Herr Dr. Meyer-Bunsen aus unserer Medizinabteilung sowie Frau Bardenheuer, die als Epidemiologin bei uns tätig ist. Mein Name ist Jan Sindern, ich leite bei Janssen den Bereich Market Access.

Herr Professor Hecken, Sie hatten einige Punkte angesprochen, die aus unserer Sicht wesentlich sind und auf die ich in unserem Eingangsstatement auch kurz eingehen möchte. Zunächst: Der Wirkstoff Rilpivirin hat für Janssen einen hohen Stellenwert und ist Gegenstand weiterer klinischer Forschung im Indikationsgebiet HIV. Bei dem Verfahren, um das es allerdings heute geht, handelt es

sich nur um einen kleinen Ausschnitt aus diesem Indikationsgebiet. Es geht um die antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten in der Adoleszenz mit einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml. Wie wir in unserer schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben, zeigt die Auswertung des GEPICquer-Registers, dass die Zielpopulation nur etwa neun Patienten umfasst. Aufgrund der sehr geringen Größe – Sie hatten es erwähnt, Herr Professor Hecken – hatten wir einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit gestellt. Darauf wollen wir heute aber nicht eingehen, das war auch nicht unser Ansinnen.

Auch wenn es nur sehr wenige adoleszente Patienten sind, die in die Zielpopulation von Edurant[®] fallen, handelt es sich bei der Indikationserweiterung um einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Therapiesituation, da in dieser Altersgruppe nur ein begrenzter Ausschnitt der antiretroviralen Medikamente zugelassen ist. Patienten zwischen 12 und 18 Jahren mit HIV 1, die bisher noch keine Therapie erhalten haben, sind – da muss man sagen: zum Glück – weltweit und in Deutschland sehr selten. Auch wenn HIV an sich in Deutschland bei den Erwachsenen eine jährlich konstant hohe Inzidenz vorweist, kann man bei Kindern und Jugendlichen fast schon von HIV als Orphan Disease sprechen. Dementsprechend anspruchsvoll ist es nicht nur in Deutschland, Daten mit hoher Evidenz zu generieren, zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien für diese Patienten durchzuführen. Die Zulassungsstudie von Edurant[®] für die adoleszenten Patienten wurde 2009 gestartet und hat in fünf Jahren trotz einer Vielzahl von Zentren und intensiven Bemühungen nur 36 Patienten rekrutieren können. Das Problem der eingeschränkten Daten bei sehr seltenen Erkrankungen oder bei Arzneimitteln für Kinder sowie die damit einhergehende eingeschränkte Möglichkeit, die Ergebnisse zu interpretieren, ist allen an der Nutzenbewertung Beteiligten sicher bekannt.

Für das Patientenkollektiv der therapienaiven Kinder und Jugendlichen valide Daten zu erheben, welche den Ansprüchen der frühen Nutzenbewertung vollumfänglich gerecht werden, ist nicht nur eine Herausforderung, sondern praktisch kaum durchführbar. Ich glaube, das klang auch in der unmittelbar vorangegangenen Anhörung sehr klar an. Während ein hoher medizinischer Bedarf gerade in dieser Patientengruppe für die Durchführung von Studien spricht, ist auch die Intention der Zulassungsbehörden zu verstehen, die Zahl der Kinder in Studien, die einer experimentellen Therapie ausgesetzt sind, so klein wie möglich zu halten. So werden Studien bei Kindern und Jugendlichen in erster Linie dazu durchgeführt, um die Pharmakokinetik und Sicherheit in dieser Population zu untersuchen, mit der bei Erwachsenen zu vergleichen und gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Die Aussage zur Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik lässt sich auch aufgrund einer vergleichsweise kleinen Studie mit hoher Sicherheit treffen. Eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit ist dann aufbauend auf Studien mit hoher Validität, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von antiretroviraler Therapie bei Erwachsenen bereits nachgewiesen haben, möglich.

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Studie zeigt, dass die Pharmakokinetik von Adoleszenten und Erwachsenen fast gleich ist. Die Dosierung von Edurant[®] bei Adoleszenten entspricht folgerichtig derjenigen bei Erwachsenen, das heißt 25 mg einmal täglich. Damit ist – hier verwenden wir die Worte der Zulassungsbehörde – die wichtigste Voraussetzung für die Ableitung antiretroviraler Wirksamkeit in dieser pädiatrischen Population erfüllt. Wir gehen daher davon aus, dass auch die Ergebnisse der vergleichenden Studien bei erwachsenen Patienten in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Resistenzentwicklung sowie die darauf aufbauende Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses auf die Altersgruppe der Adoleszenten übertragbar ist. Dort wurde bereits vorher festgestellt, dass eine relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen gegenüber Efavirenz vorlag. Eine Übertragbarkeit der Daten entspricht aus unserer Sicht den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin, weil keine medizinisch oder pharmakologisch plausiblen Gründe gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen. Nach unserer Auffassung sollte die Bewertung von Edurant[®] un-

ter Berücksichtigung aller verfügbaren Erkenntnisse erfolgen und nicht allein anhand einer idealtypischen direkt vergleichenden Evidenz. Ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edurant® liegt demnach vor, ist jedoch aus methodischen Gründen nicht quantifizierbar. – So viel aus unserer Sicht zu den relevanten Punkten, und jetzt freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich halte zunächst einmal fest – von Ihnen sind aktuelle Zahlen nachgereicht worden –: Wir haben etwa 130 HIV-Patienten zwischen 13 und 17 Jahren in Deutschland. Der Jahrgang der 12-Jährigen ist im Register nicht erfasst. Davon haben Sie – diese Zahl haben Sie eben genannt – nur neun therapienaive mit einer entsprechenden Viruslast identifiziert. Das ist dann die Zahl, die Sie auch erwähnt hatten. Des Weiteren – diese Diskussion hatten wir in der unmittelbar vorhergehenden Anhörung, in der Sie auch da waren – sagen Sie, dass Sie Wirksamkeitsdaten und Eignung der Dosis in Anlehnung an die Anforderungen der EMA hinsichtlich Übertragbarkeit der Zulassung schon für Erwachsene auf Jugendliche vorgelegt haben, dass eine größere Studie auch aus der Sicht der regulatorischen Behörden aufgrund der ethischen Limitation, die für Kinder und Jugendliche in einem bestimmten Maße gilt, nur sehr schwer möglich wären. Dann, wenn ich es richtig mitbekommen habe, haben Sie es geschafft, seit 2009 insgesamt 36 Patienten einzuschließen, was zeigt, dass das wohl ein relativ mühsamer Prozess war, um eine entsprechende Studienpopulation zu bekommen – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Sie haben darauf hingewiesen, dass wir bei den Erwachsenen die neurologischen Nebenwirkungen betrachtet haben. Jetzt haben Sie gesagt, dass die EMA die Kinderstudien auch wegen der Safety durchführt. Die EMA weist im EPAR darauf hin, dass gerade im Bereich der neurologischen Nebenwirkungen, vor allem der Depression, sehr auffällige Abweichungen von den Ergebnissen bei den Erwachsenen vorliegen. Das heißt, etwa 20 Prozent der Kinder haben die Nebenwirkung Depression, während das in den Studien bei den Erwachsenen nur im Bereich von 5 bis 6 Prozent ist. Können Sie die Zahlen noch einmal darstellen und kommentieren, wie Sie es einschätzen, gerade weil Sie gesagt haben, Sie gehen von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse bei den Erwachsenen aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Meyer-Bunsen.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Das mache ich gerne. Das Problem ist, dass wir ganz allgemein über sehr kleine Fallzahlen sprechen. Es sind 36 Kinder eingeschlossen worden. Zu Beginn der Studie war noch nicht klar, dass die Zulassung hinterher nur für die Kinder unter 100.000 Kopien/ml gilt. Also sprechen wir in dieser Nutzenbewertung von 28 Kindern, die wir jetzt untersuchen. Das Problem ist dann, die Korrelation zwischen dieser kleinen Kohorte und der Erwachsenenkohorte festzustellen, weil der Unterschied eines Kindes sofort plus/minus 3 bis 5 Prozent, je nach der Subgruppe, die man sich ansieht, ausmachen kann. Das ist natürlich problematisch. Auf der anderen Seite – es ist leider keine Fachgesellschaft mehr da – können Sie sich vorstellen, dass Adoleszente, die dann mit der Diagnose HIV konfrontiert werden, besonders vulnerabel sind. Da wundert es mich eher, dass es nicht mehr Kinder oder Adoleszente sind, die über Depressionen klagen. Es ist eine sehr vulnerable Situation. Selbst wenn die HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind übertragen worden ist, wird den Kindern erst in der Adoleszenz klar, warum sie die vielen Pillen die ganze Zeit genommen haben und HIV-positiv sind. In der Pubertät ist das für die Kinder ganz allgemein eine wirklich kritische Situation. Von daher ist Rilpivirin aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils, das wir im ersten Dossier bei den Erwachsenen gezeigt haben, mit Sicherheit eine sinnvolle Alternative für die Adoleszenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Dazu eine Frage. Wie haben Sie denn die Depressionen in der Studie erfasst? War das ein Fragebogen? Dies nur ganz kurz zur Information.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Das ist durch Fragebogen bei den normalen Kontrollvisiten erfasst worden, die häufig erfolgt sind. Es gab aber eine Patientin – das kann ich gleich sagen –, die aufgrund von Suizidalität in der Studie aufgefallen ist. Das ist die einzige, die sich mit 17 Jahren infiziert hat, die einzige, die auch in den USA eingeschlossen worden ist. Die hatte schon 20 Depressionsepisoden vor Einschluss in die Studie. Das ist das einzige SAE mit Depression. Alles andere waren niedergradige Depressionen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie haben jetzt Daten zu dem indirekten Vergleich zu den historischen Kontrollen nachgereicht. Könnten Sie die noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Wirth.

Herr Dr. Wirth (Janssen-Cilag): Vielleicht muss ich weiter vorne anfangen, weil Sie sich vielleicht im Vorfeld fragen, warum das nicht schon im Dossier enthalten war. Das kann ich gerne erläutern. Wir haben uns, schon als wir mit den Arbeiten am Dossier begonnen haben, Gedanken darüber gemacht, ob es Sinn macht, einen indirekten Vergleich zu fahren, haben in die Literatur geschaut. Schwierig ist an dieser Stelle, dass, wie Sie gesehen haben, es keine direkt vergleichenden Studien zwischen Efavirenz- und Rilpivirin-freien Kohorten in der Patientenpopulation, die relevant ist, gibt, also therapienaiv, ab 12 Jahren und mit weniger als 100.000 Viruskopien/ml. Vergleichbare Studien für Efavirenz gibt es nicht. Wir hatten in der systematischen Literaturrecherche Studien gefunden, die zwar prospektiv sind, aber nicht randomisiert und auch nicht die gleiche Patientenpopulation einschließen. Wir haben versucht, die nebeneinanderzulegen. Das ist auch der Teil der Daten, die wir noch zur Stellungnahme eingereicht haben. Man kann daran im Prinzip sehen, dass die Charakteristika dieser Studien zu unserer eigenen Studie für Rilpivirin nicht überlappend sind.

Das heißt, aus unserer Sicht kann man die Patientengruppe nicht vergleichen und dementsprechend methodisch sauber keinen indirekten Vergleich durchführen. Was man dabei sehen kann, wenn man ihn trotzdem machen möchte – das sind die Daten, die wir eingereicht haben; lediglich für einen Parameter, für das virologische Ansprechen, weil das das Einzige war, was man aus den publizierten Daten extrahieren konnte –, war, dass die virologische Wirksamkeit für Rilpivirin tendenziell ein bisschen besser ist als bei Efavirenz. Aber egal, welchen Effektparameter Sie sich anschauen, ob Odds Ratio oder Relative Risk, es sind alles nicht signifikante Ergebnisse. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Müller.

Herr Müller: Mich würde noch interessieren, ob Sie auch Zulassungen für noch kleinere Kinder vorbereiten.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Das darf wieder ich beantworten. Wir führen gerade eine Studie mit Kindern zwischen 6 und 12 Jahren durch. Ich hoffe, dass sie ein bisschen schneller rekrutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Keine. Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Nur eine kurze Anmerkung, dass wir uns der Kritik des pU anschließen – das haben wir in unserer Stellungnahme auch dezidiert dargelegt –, dass es doch insgesamt sehr unglücklich ist, wenn in einer Nutzenbewertung implizit die Aussagen ableitbar sind, man sollte in dieser Teilpopulation der Kinder eine RCT durchführen oder, wenn keine RCT, dramatische Effekte aufweisen. Das ist die einzige Voraussetzung, um den Zusatznutzen zu belegen. Das ist, glaube ich, vor dem Hintergrund der Realität doch etwas unglücklich. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen diese Anmerkung zur Kenntnis. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Herr Rasch, wir haben natürlich so viele aidskranke Kinder weltweit, dass man sich umgekehrt die Frage stellen kann, ob es überhaupt ethisch zu rechtfertigen ist, Kinder ohne Kinderstudie angesichts des Massenproblems in der Dritten Welt nicht in randomisierten Studien zu führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rózyńska.

Frau Rózyńska: Ich habe eine Frage zu den Dosisangaben, die Sie in den Stellungnahmen gemacht haben. Auf welche Populationen beziehen sich diese Dosierungsangaben? Sie sind hier für 14 Patienten angegeben. Können Sie das noch einmal erläutern?

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Die Dosierung bezieht sich auf die Dosierung des Backbones, also der Nukleosidanaloga. Wir haben uns in der Studie natürlich auf die Pharmakokinetik von Rilpivirin, von Edurant[®], mit den 25 mg konzentriert und die Übertragbarkeit von den Adoleszenten auf die Erwachsenen sehr gut gezeigt. In dieser Studie – eine Frage des IQWiG – haben wir auch noch einmal auf die Dosierung des Backbones geschaut, auch wenn das nicht in erster Linie für die Spiegel von Edurant[®] relevant ist. Das waren die einzigen Daten, die individuell vorlagen, weil das Kinder waren, die einzeln aufgeführt worden sind. Man kann sich den Luxus machen, sich in der Studie die einzelnen Probanden anzuschauen. Als Backbone haben alle Nukleosidanaloga nach dem Prüfarzt bekommen. Der Prüfarzt konnte selber entscheiden, welche Backbone er gibt. Weil alle Kinder gewichtsadaptiert schon „so schwer“ waren, dass sie die Erwachsenendosierung bekommen könnten, wurde denen auch nahegelegt, die Fixdosis-Kombination zu bekommen. Wir haben in der Tabelle noch einmal gezeigt, dass zwei Drittel der Kinder im Backbone Truvada[®], 22 Prozent Tenofovir mit 3TC und der Rest dann 3TC und Kombi hatten. Das wollten wir einfach nur noch einmal nachhalten. Ich wollte gerne alle 36 Kinder auführen, aber es lagen nicht bei allen 36 die Daten vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weitere Fragen. Dann die Möglichkeit für den pU, kurz zusammenfassend Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich will mich jetzt nicht ausführlich zu Wort melden, sondern zum Abschluss vielleicht nur einen Aspekt besonders herausstellen. Gerade in Bezug auf HIV zeigte sich während der letzten Jahrzehnte ein Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung. Während in den 90er Jahren HIV zwangsläufig mit Aids assoziiert war und zum Tod führte, haben Patienten unter Therapie heutzutage eine nahezu normale Lebenserwartung und stehen zum großen Teil im Berufsleben. Das bedeutet, eine ehemals tödliche ist zu einer chronischen Erkrankung geworden, auch wenn wir sie nach wie vor leider nicht vollends heilen können. Das ist zu konstatieren. Dafür steht mittlerweile für Erwachsene eine beträchtliche Anzahl von fast 40 wirksamen und gut verträglichen Medikamenten zur Verfügung. Leider ist dieses Portfolio für Kinder und Jugendliche mit weniger als 20 Substanzen nur halb so groß. Da sie aber eine lebenslange Therapie vor sich haben, bietet jede einzelne Thera-

pie einen wichtigen Baustein in der Therapiesequenz. – Das ist eigentlich alles, was wir von unserer Seite dazu noch ausführen wollen. Damit bedanke ich mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren. Wir werden das selbstverständlich in unsere Erwägungen und Abwägungen einzubeziehen haben, was in der letzten halben Stunde besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung 11.30 Uhr