

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Elbasvir/Grazoprevir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2017
von 10.00 Uhr bis 11.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. König
Frau Schmidt

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

Frau Dransfeld
Frau Dr. Hüging

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

Frau Dr. Becker
Frau Rämisch
Frau Dr. Wendel-Schrief
Frau Dr. Witte

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

Herr Prof. Dr. Niederau

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng):**

Herr Dr. Simon

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

Herr Dr. Christensen

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

Frau Dicheva
Herr Dr. Rosien

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachdem die Gäste Platz genommen haben, darf ich Sie ganz herzlich begrüßen. Mein Name ist Johannes Vöcking, ich vertrete Herrn Hecken, der heute verhindert ist, die Sitzung zu leiten. Sie müssen also insofern mit mir vorliebnehmen.

Ich begrüße Sie und mache Sie gleich auf das übliche Procedere bei einer Anhörung aufmerksam. Die meisten von Ihnen kennen das; ich muss es trotzdem jedenfalls für diejenigen wiederholen, die vielleicht zum ersten Mal hier heute teilnehmen. Es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft auch ein Tonband mit. Wir möchten im Grunde nur, dass alle Erklärungen, die Sie abgeben, richtig zugeordnet werden. Deswegen bitte ich Sie ganz herzlich, wenn Sie sich äußern, dann sehr deutlich Ihren Namen zu nennen und dabei ins Mikrofon zu sprechen und dann gleichzeitig zu nennen, von welchem Unternehmen bzw. von welcher Institution Sie entsandt worden sind oder welche Institution Sie vertreten.

Ein weiteres Formelles: Ich muss ganz formell die Teilnahme, die Anwesenheit feststellen. Ich fange einmal mit dem pharmazeutischen Unternehmer an, der im Mittelpunkt der heutigen Anhörung steht, mit MSD Sharp & Dohme. Ich begrüße Sie: Frau Dr. Becker ist anwesend, sie sehe ich vor mir sitzen. Dann Frau Rämisch – sie ist da. Frau Dr. Wendel-Schrief habe ich auch schon gesehen; Frau Dr. Witte ist auch vorhanden. Dann gehe ich in der Reihenfolge vor, wie ich sie auf der Liste habe. Ich fange mit Frau Dr. König von AbbVie an – okay, sie ist da; ebenfalls von AbbVie kommt Frau Schmidt – okay, sie hat sich auch gezeigt. Dann folgen von der AkdÄ Frau Dicheva – sie ist da – und Herr Dr. Rosien – okay, danke. Dann komme ich zum Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen, bng: Herr Dr. Simon – danke. Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten habe ich Herrn Professor Dr. Niederau ebenfalls bereits gesehen. Dann komme ich zu Gilead Sciences GmbH: Frau Dransfeld ist da – wir haben uns draußen schon gesehen –; Frau Hüging ist ebenfalls da. MDS Sharp & Dohme hatte ich. Dann komme ich zur dagnä: Für sie ist Herr Dr. Christensen da; er müsste auf der rechten Seite sitzen – okay. Schließlich sind, wie üblich, vom vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner da; sie habe ich auch gesehen – okay.

Dann können wir in die mündliche Anhörung zu dieser Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir einsteigen. Zugrunde liegt die Nutzenbewertung des IQWiG, die hier am 10. März 2017 eingegangen ist und die am 15. März 2017 veröffentlicht wurde. Ergebnis der IQWiG-Nutzenbewertung war sowohl beim Genotyp 1 wie beim Genotyp 4: Zusatznutzen ist nicht belegt. Da wurde Bezug auf etwas genommen, worüber wir nachher diskutieren müssen, nämlich darauf, ob die Vergleiche, die angestellt worden sind, belastbar sind oder ob die Studien belastbar sind usw. Im Vergleich jedenfalls zu der vom G-BA bestimmten zVT hat der pU keine direkt vergleichenden Studien vorgelegt; aber über diese Themen müssen wir halt dann im Grunde diskutieren.

Meines Erachtens ist insbesondere auch noch einmal folgendes Thema zu diskutieren: Ist die aktuelle zVT im Grunde insofern richtig bestimmt worden? Bedarf es Ergänzungen? Zudem müssen wir meines Erachtens auch noch einmal über die Belastbarkeit der Studie C-EDGE H2H reden. Das ist sicherlich ein Thema. Dann sollte es vielleicht noch einmal um die Studie C-SURFER gehen, die von verschiedenen Stellungnehmern angesprochen worden ist. Meines Erachtens müssten wir insbesondere noch einmal das Thema der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung separat betrachten und in diesem Zusammenhang insbesondere folgende Frage an die Praktiker richten: Wie werden Hepatitis-C-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz zurzeit behandelt? Das sind ein paar Themen, die ich kurz ansprechen wollte.

Wir steigen ein in dem üblichen Verfahren, dass dem pU Gelegenheit gegeben wird, sich noch einmal grundsätzlich zu äußern. Meine Bitte wäre nur jetzt – das kennen Sie alles von früheren Verfahren –, nicht die komplette Stellungnahme zu wiederholen, sondern im Grunde das Bild herauszuarbeiten.

Stellung genommen hatten im schriftlichen Verfahren natürlich MSD, dann die AkdÄ sowie der Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen, bng. Die dagnä hatte Stellung genommen, die DGVS, dann Gilead, AbbVie und der vfa. Das sind im Grunde genommen diejenigen, die uns das Material geliefert haben, und wir sollten jetzt in die Anhörung einsteigen.

Sie haben das Wort; ich weiß nicht, wer von Ihnen es ergreift. Frau Becker, fangen Sie an, oder? – Okay, bitte, Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Sehr geehrter Herr Vöcking, sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses, liebe Anwesende! Vielen Dank für die Erteilung des Wortes und für die Möglichkeit, unsere Sichtweise darzustellen. Bevor ich jedoch auf die Inhalte eingehe, möchte ich ganz kurz die Kolleginnen vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Da sind zu meiner Rechten Frau Vanessa Witte, die bei uns für die medizinischen Inhalte verantwortlich ist, zu meiner Linken Frau Beril Becker, die bei uns im Market Access für die Erstattungsfragen und natürlich auch für die AMNOG-Verfahren zuständig ist, und dann ganz links außen Frau Christiane Rämisch, die hauptsächlich am Dossier mitgeschrieben hat und für die Dossierstrategie verantwortlich war.

Wir haben mit Zepatier eine neue Therapie der Hepatitis C eingeführt, welche einfach in der Anwendung ist und genau wie die Mitbewerber in der Größenordnung von über 90 Prozent Heilung erzielt, und dies bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. Gerade in der Behandlung der Hepatitis C hat es in den letzten Jahren enorme Fortschritte gegeben, sodass sich sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit verbessert haben und sich zudem die Therapiedauer verkürzt hat. Daher ist es auch nachvollziehbar, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie vor einiger Zeit verändert hat. Damit musste sich Zepatier nun gegenüber Harvoni und dem AbbVie-Regime vergleichen lassen.

Hier möchten wir jedoch auch darauf hinweisen, dass es uns zeitlich gar nicht möglich war, die entsprechende Datenlage zu generieren, da die heutigen zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Studienbeginn noch gar nicht kommerziell verfügbar waren. Wir haben jedoch ein besonders breit angelegtes Studienprogramm durchgeführt und sogar eine Head-to-Head-Studie gegen das damals modernste Therapieregime Sofosbuvir, Peginterferon und Ribavirin vorgelegt. In dieser hochwertigen direkt vergleichenden Studie, die ja immer verlangt wird, konnte man einen Zusatznutzen für Zepatier belegen, den wir im Dossier dargestellt haben.

Zusätzlich haben wir indirekte Vergleiche vorgelegt, die belegen, dass Zepatier als zumindest gleichwertig zu den neuen zweckmäßigen Vergleichstherapien anzusehen ist. Eigentlich müsste man die Kategorie „kein Zusatznutzen“ aufteilen, damit man einem Produkt wie Zepatier gerecht werden kann, um die Gleichwertigkeit zu den bestehenden zweckmäßigen Vergleichstherapien abzubilden.

Darüber hinaus sehen wir einen Zusatznutzen in der Patientengruppe mit HCV-Infektion und Nierenerkrankung. Diese Patienten können derzeit nur sehr eingeschränkt versorgt werden. Mit Zepatier steht diesen Patienten erstmalig eine Therapieoption zur Verfügung, bei der die Sicherheit und die Verträglichkeit ebenfalls in einer großen Studie, der C-SURFER-Studie, die Sie eben auch schon einmal angesprochen hatten, bei über 200 Patienten untersucht wurden. Solch eine Evidenz stand für diese Patientengruppe bisher nicht zur Verfügung. Da diese Patienten eine spezielle Gruppe mit besonderen Anforderungen an die Therapie darstellen, die separat betrachtet werden muss und deren HCV-Infektion unbedingt behandelt gehört, beantragen wir, diese Patientengruppe mit Nierenerkrankung gesondert zu bewerten und auf Basis der C-SURFER-Studie einen Zusatznutzen zu gewähren.

Lassen Sie mich jetzt zum Stellenwert von Zepatier in der Versorgung noch kurz etwas sagen. Zepatier wurde mit einem breit angelegten Studienprogramm bei über 2.000 Patienten untersucht. Wir haben Zepatier zu einem Preis unterhalb des Preislevels der zweckmäßigen Vergleichstherapien eingeführt und damit den Ärzten, Patienten und Kostenträgern eine wirtschaftliche Therapieoption zur Verfügung gestellt, die bereits jetzt vielfach Anwendung findet, und es wäre uns sehr wichtig, dass diese Nutzenbewertung die Verwendung von Zepatier nicht limitiert, sondern dessen Nutzen für die Versorgung von Hepatitis-C-Patienten adäquat berücksichtigt. Insofern freue ich mich jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Wendel-Schrief. – Ich schaue gerade einmal in den Raum: Gibt es Fragen und Anmerkungen dazu? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht nur eine methodische Anmerkung. Sie sagen, dass Sie die Gleichwertigkeit mit der zVT nachgewiesen haben. Das ist meines Erachtens aus methodischer Sicht so nicht haltbar. Sie haben nichtadjustierte, indirekte Vergleiche gemacht, historische Vergleiche, Sie haben einzelne Arme aus Studien gegenübergestellt. Aus solchen Vergleichen kann man lediglich Aussagen ableiten, wenn man sehr große, dramatische Effekte sieht; wenn man in diesen Vergleichen keinen Unterschied sieht, sagt uns das erst einmal gar nichts. Also, das ist kein Gleichwertigkeitsnachweis, weil Sie hier nicht eine Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit gezeigt haben; das gibt ein solcher Vergleich einfach nicht her. – So viel vielleicht zu dieser methodischen Frage.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief, wollen Sie sich dazu äußern?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja, Frau Wieseler, vielen Dank für diese Ausführung. Vielleicht können wir kurz dazu Stellung nehmen, warum wir der Ansicht sind, dass wir vielleicht methodisch nicht gleichwertig sind, aber uns ansonsten schon als gleichwertig zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien betrachten. Das wird Frau Becker übernehmen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, Frau Becker.

Frau Dr. Becker (MSD): Sicherlich ist das Verfahren nicht darauf ausgelegt, dass man eine Gleichwertigkeit zeigt, sondern einen Zusatznutzen. Nichtsdestotrotz sind wir ja im Dossier zweigleisig gefahren, wie Sie ja gerade schon gesagt haben. Wir haben indirekte nichtadjustierte Vergleiche gegenüber Harvoni und dem Regime von AbbVie vorgelegt, und wir können vergleichbare Heilungs- und Sicherheitsdaten vorweisen wie diese zweckmäßigen Vergleichstherapien. Diese Therapien sind fast schon ausgereizt, wenn es um den Endpunkt „Heilung“ geht, wenn von 100 Patienten 100 geheilt werden; mehr als Heilung geht da nicht. Deswegen kommen wir irgendwo zu dem Schluss, dass wir zumindest gleichwertig sind.

Die andere Seite, die wir ja auch noch im Dossier betrachtet haben: Mit der Studie C-EDGE Head to Head haben wir direkt vergleichende Daten gegen Sofosbuvir plus Peg/Ribavirin vorgelegt und konnten dort einen Zusatznutzen für Zepatier belegen. Wenn von einer Hürde gesprochen wird, so haben wir eine sehr viel höhere Hürde als diese alten zVT genommen. Die Heilungsraten eines Peg-Ribavirin-Regimes alleine waren sehr viel geringer als Sofosbuvir plus Peg/Ribavirin. Wir haben diese erhöhte Hürde mit dem Zepatier genommen, haben also gezeigt, dass wir besser sind als diese alten, klassischen Therapien. Diese Ergebnisse lassen uns zusammen mit den nichtadjustierten indirekten Vergleichen, in denen wir dann vergleichbare Heilungs- und Sicherheitsdaten gezeigt haben, der Überzeugung sein, dass wir in der Wirksamkeit und auch in der Sicherheit zumindest gleichwertig sind wie Harvoni und AbbVie.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler, wollen Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Wieseler: Ja. – Das war jetzt ein ganzer Strauß von Argumenten. Ein Punkt ist, dass die C-EDGE-Studie eben einfach nicht den richtigen Komparator hat. Es ist richtig, dass es die alten Präparate leichter hatten, einen Zusatznutzen in dem Nutzen zu zeigen, was die Viruselimination angeht. Aber das war eben auch gegen eine andere zVT. Hinsichtlich der aktuellen zVT haben Sie vollkommen recht: Da ist im Grunde genommen sehr schwierig, einen Zusatznutzen zu erreichen. Nichtsdestotrotz besteht diese zVT jetzt und ist sie Therapiestandard.

Die Frage des Verfahrens ist einfach: Haben Sie im Vergleich zu diesem aktuell bestehenden Therapiestandard einen Zusatznutzen? Das ist sicherlich in der Studie nicht gezeigt, weil Sie einfach den Standard nicht als Vergleichstherapie haben.

Was den Vergleich bezüglich des Schadens angeht, ist die Studie auch nicht hilfreich, nicht relevant, weil das Peginterferon-haltige Regime eben auch nicht mehr der Standard ist und die Unterschiede bezüglich des Schadens, die Sie in dieser Studie zeigen, damit für die aktuelle Fragestellung im Vergleich zum aktuellen Standard nicht relevant sind.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Bickel, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben. Ich würde nur das Thema Studie gerade jetzt einmal aufgreifen und die Vertreter der AkdÄ fragen. Sie haben sich auch zu den Studien geäußert, und zwar sowohl zu der C-EDGE-Studie wie auch zu der C-SURFER-Studie. Da wäre meine Bitte, dass Sie da im Grunde genommen noch einmal kurz Ihre Sichtweise resümieren.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Es gibt zwei Aspekte. Den gerade diskutierten Aspekt würde ich gerne mit einem Beispiel ansprechen. Wenn wir heute ein neues Medikament gegen MRSA-Keime hätten, das 100 Prozent wirksam ist, und in drei Monaten das nächste käme, dann würde das nächste Medikament nach der Logik absolut scheitern müssen – ohne Zusatznutzen –, obwohl die medizinische Welt sagen würde: Zwei Medikamente in einer schwierigen Situation, hurra; wir brauchen beides, weil wir immer Sondersituationen haben, in denen wir das eine Präparat nicht einsetzen können.

Jetzt komme ich auf unser Beispiel zurück. Die sehr erfolgreichen Protokolle, die wir jetzt haben, sind mit der Ausnahme der letzten Dreifach-D-Kombination alle von einem Medikament abhängig, und das ist wiederum bei Niereninsuffizienz nicht einsetzbar. Von daher gibt es hier also einerseits den Aspekt, dass wir für Menschen, die Sofosbuvir aus irgendwelchen Gründen nicht vertragen – die Niereninsuffizienz gehört dazu –, Therapieoptionen brauchen, andererseits den Aspekt, dass wir zumindest eine klar definierte Gruppe haben, nämlich die Niereninsuffizienten, bei der wir wirklich einen Zusatznutzen sehen, zumal die vorgelegten Daten von der Zahl her größer sind als das, was bisher in der Dreifachkombination plus/minus Ribavirin Standard ist.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Sie haben ja im Grunde auch Wert darauf gelegt, dass für die Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sowieso eine Subgruppe gebildet werden sollte, und dafür sei insofern aus der Sicht der AkdÄ die zVT vom G-BA im Grunde genommen nicht ausreichend differenziert; so haben Sie es dargestellt.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Dem ist so zuzustimmen. Ja.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage richtet sich an die Kliniker und bezieht sich auf den Stellenwert. Gab es überhaupt einen Stellenwert eines Sofosbuvir/Peginterferon-plus-Ribavirin-Regimes, was ja jetzt die zweckmäßige Vergleichstherapie war, die der pU gewählt hat? Ich kann mich zumindest vom Stellenwert her nicht an eine solche Kombination erinnern.

Die zweite Frage bezieht sich jetzt auch noch einmal auf die Niereninsuffizienz. Unseres Erachtens ist diese Ombitasvir-Kombination für die Niereninsuffizienz zugelassen, also in Kombination mit Ribavirin. Das heißt, letztendlich hat der pharmazeutische Unternehmer eine Vergleichsstudie gegenüber Best Supportive Care gemacht, was ja jetzt eigentlich auch nicht mehr der Standard sein dürfte, weil man ja eine Ombitasvir-Kombination hat, die zugelassen ist. Sehen Sie denn trotzdem darüber hinaus noch einen größeren Stellenwert der neuen Kombination bei Niereninsuffizienten?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer von den Klinikern will sich äußern? – Ich fange jetzt einfach mal rechts an und beginne mit Herrn Dr. Christensen. – Bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht zu Ihrer ersten Frage: In der Tat war es so, dass nach Zulassung von Sofosbuvir – Sie werden sich erinnern, dass es die Hepatitis-C-Therapie durchaus etwas revolutioniert hat – es eine gute Wirksamkeit mit Ribavirin bei bestimmten Genotypen gab, aber eben nicht für alle. Es gab tatsächlich Zeiten, da wir Sofosbuvir, Ribavirin und pegyliertes Interferon für zwölf Wochen eingesetzt haben. Wie gesagt, Sofosbuvir/Ribavirin alleine wurde für 24 Wochen eingesetzt; das hatte auch wirtschaftliche Gründe. Aber die Patienten haben eben auch recht gut angesprochen. Das haben wir durchaus etwas zähneknirschend gemacht, weil wir das Interferon natürlich nicht gerne darin gehabt haben. Aber wie gesagt, es gab zu dieser Zeit eigentlich außer Sofosbuvir/Ribavirin für 24 Wochen keine Interferon-freien Therapien. Das hat sich dann eigentlich erst in der Zukunft entwickelt. Also, es gab die Zeit, da wir das eingesetzt haben, und aus dieser Zeit stammt sicherlich auch die Studienplanung.

Hinsichtlich der niereninsuffizienten Patienten ist es tatsächlich so, wie Sie auch richtig festgestellt haben, dass das AbbVie-3D-Regime – so darf ich es einmal nennen – da auch seine Wertigkeit hat. Man muss allerdings hinzufügen, dass für Genotyp-1a-Patienten diese 3D-Kombination mit Ribavirin gegeben wird und dass Ribavirin bei niereninsuffizienten Patienten durchaus nicht so gerne gesehen ist. Es ruft eine zusätzliche Anämie hervor – vielleicht wissen Sie, dass Patienten, die eine Niereninsuffizienz haben, oft bereits unter einer Blutarmut leiden –; man muss das Ribavirin vorsichtig eindosieren, und zudem müssen diese Patienten auch sehr engmaschig kontrolliert werden.

Als 3D plus Ribavirin für diese niereninsuffizienten Patienten kam, waren wir nichtsdestotrotz glücklich, weil eben alles, was Sofosbuvir enthält, bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 gar nicht einsetzbar ist. Das Zepatier hat das jetzt geändert; die Studie – Sie haben es sicherlich auch bemerkt und verfolgt – ist ohne Ribavirin gelaufen und war trotzdem erfolgreich. Insofern ist das also sicherlich eine Option für Patienten, die beispielsweise kein Ribavirin haben können.

Ein zweiter Punkt ist, dass in dem AbbVie-3D-Regime Ritonavir als Booster enthalten ist und das Ritonavir natürlich auch Wechselwirkungen mit allen Medikamenten hat. Sie können sich vielleicht vorstellen, dass niereninsuffiziente Patienten natürlich auch viele andere Medikamente benötigen und es zu Wechselwirkungen kommen kann. Das heißt nicht, dass AbbVie-3D plus Ribavirin oder ohne Ribavirin nicht ginge – es geht oft –; aber es gibt auch Patienten, bei denen es eben nicht geht. In solchen Fällen ist das Zepatier sicherlich eine Alternative, und wie gerade schon von Herrn Rosien richtig festgestellt worden ist, ist bei diesen speziellen Patientenpopulationen jede Alternative extrem hilfreich, weil dies einfach ermöglicht, eine möglichst große Gruppe von Patienten in dieser speziellen Indikation zu behandeln.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Christensen. – Herr Dr. Simon, hatten Sie sich jetzt gerade auch gemeldet? – Okay. Ich gehe die Reihe dann einfach so weiter.

Herr Dr. Simon (bng): Meines Erachtens muss man bei der AbbVie-3D-Therapie auch berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Zulassung von AbbVie-3D noch nicht die komplette Studienlage in Bezug auf Niereninsuffizienz vorlag, –

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Können Sie das Mikrofon etwas weiter zu sich heranziehen?

Herr Dr. Simon (bng): – sodass die Studienlage in Bezug auf Niereninsuffizienz noch nicht abgeschlossen war, sodass jetzt bei der Zulassung von Zepatier Vergleichsstudien mit AbbVie-3D bei Niereninsuffizienz nicht machbar waren.

Es ist ganz wichtig – gerade niereninsuffiziente Patienten haben wirklich sehr viel Begleitmedikamente –, dass man Interaktionen prüfen kann; das müssen wir vor jeder Therapie machen. Ältere Patienten mit zehn Dauermedikamenten haben natürlich eine höhere Interaktionsrate als jüngere Patienten ohne Niereninsuffizienz. Daher ist es sehr wertvoll, wenn wir in der Therapie verschiedene Möglichkeiten haben. Ribavirin wird im Vergleich zum Beispiel bei normalen Patienten wird mit 1.000 mg oder 1.200 mg/Tag eingesetzt, bei Niereninsuffizienz und Dialyse hingegen mit drei Tabletten à 200 mg pro Woche, falls es überhaupt geht. Insofern denke ich, dass der Einsatz von Ribavirin bei Niereninsuffizienz eine Gratwanderung ist, und wenn man es nicht braucht, so ist dies sehr hilfreich. Meines Erachtens ist auch die Studiengröße mit 171 Dialysepatienten, die im C-SURFER untersucht worden sind, als Background für uns sehr wichtig, wenn wir das einsetzen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Prof. Niederau?

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ich kann es nur unterstreichen. Herr Christensen hat gesagt, die Sofosbuvir-Interferon-Ribavirin-Therapie war damals die adäquate Vergleichstherapie. Das hat sich historisch schnell geändert, aber ungefähr knapp ein Jahr war das die Standardtherapie für viele Genotypen; heute ist sie das natürlich nicht mehr. Das ist ja auch schon diskutiert worden.

Zur Niereninsuffizienz hat die DGVS ja auch vorgeschlagen, hier einen Zusatznutzen zu bescheinigen, sogar einen deutlichen Zusatznutzen. Die damals gewählte Vergleichstherapie der Best Supportive Care war völlig richtig, die Daten zu AbbVie waren ja hilfreich, sind aber wirklich gerade erst kürzlich publiziert worden, sodass dies damals noch keine Vergleichstherapie war. Die C-SURFER-Studie ist auch die deutlich beste Studie zu dieser Frage. Es ist schon gesagt worden, sie kommt in der Regel ohne Ribavirin aus.

Die Kliniker würden heute in der Regel für die Niereninsuffizienten Zepatier wählen; das ist meines Erachtens überhaupt keine Frage. Das ist auch eine besondere Gruppe von Patienten. Auch in den amerikanischen Leitlinien ist diese Gruppe besonders als Unique Population benannt, weil sie eine besonders hohe Notwendigkeit der Behandlung und besonders schwierige Behandlungen haben, weil sie eben Dialyse haben und viele Medikamente haben. Da ist das Zepatier für die Kliniker eine wesentliche Bereicherung.

Man darf auch – das, was Herr Rosien gesagt hat, ist wichtig; das Zepatier ist eine gute Erweiterung, weil es doch immer wieder besondere Patienten gibt – noch einmal die Drug-Drug-Interactions erwähnen, also die Interaktionen mit Medikamenten. Hier habe ich als Beispiel von der DGVS einige Medikamente genannt, die praktisch nur mit Zepatier gehen – das Amiodaron ist ein solches Beispiel –; insofern ist es eine schöne Erweiterung, wenn auch sicherlich nicht für alle Patienten nötig.

Etwas Weiteres ist auch schon gesagt worden: Es ist natürlich auch für uns alle hervorragend, dass der Preis insgesamt heruntergegangen ist. Das macht insgesamt die Verfügbarkeit und Akzeptanz bei dieser Therapie noch besser. Vielleicht kann man auch noch einmal erwähnen, dass inzwischen der Preis für eine Heilung geringer ist als zu Zeiten von Interferon und Ribavirin. Das hat jetzt einmal knapp zwei Jahre gedauert, und darüber können wir alle nur froh sein.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Niederau. – Frau Wenzel-Seifert, ich habe Sie gesehen. Ich gebe jetzt erst noch einmal Herrn Dr. Rosien das Wort. – Bitte.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich schließe mich an, vielleicht mit einer Ergänzung: Ein kleiner Wermutstropfen der SURFER-Studie war natürlich, dass diejenigen mit schwer einstellbarem Hypertonus und schweren kardiovaskulären Vorerkrankungen verständlicherweise von der Studie aber eben ausgeschlossen waren. Also, wir halten diese Gruppe für wichtig, weisen aber darauf hin, dass die Studie bezüglich der breiten Anwendung bei den richtig kranken Patienten eine Einschränkung hat.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Uns stellt sich folgende Frage: Die Patienten mit der terminalen Niereninsuffizienz sind ja keine einheitlich homogene Gruppe; sie müsste man ja auch betrachten, ebenfalls wiederum unter den verschiedenen Zulassungsbegrenzungen hinsichtlich ihres Genotyps. Da gibt es den Genotyp 1a, 1b, hohe Viruslast, geringe Viruslast, Resistenzmuster. Sie haben jetzt gesagt, es sei ein großer Vorteil, dass hier nicht mit Ribavirin behandelt werden muss. Aber wir gehen doch davon aus, dass auch unter den niereninsuffizienten Patienten solche sind, die den Genotyp 1a mit einer hohen Viruslast oder den Genotyp 4 mit einer hohen Viruslast haben. Dafür ist ja in der Fachinfo festgelegt worden, sie sollten mit Ribavirin über 16 Wochen behandelt werden. Also, das wäre ja dann eine Gruppe, die eigentlich jetzt hier – egal, ob sie mit Ombitasvir-Kombination oder mit Ihrer Kombination oder der hier zu bewertenden Kombination behandelt wird – von dem Vorteil der Ribavirin-Freiheit aufgrund der Zulassung nicht profitieren würde.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ja, aus Sicht der Kliniker und der DGVS würden wir es so machen, dass wir Patienten mit Genotyp 1a vorher auf eine NS5A-Resistenz untersuchen. Sie liegt vielleicht bei 3 bis 4 Prozent der Patienten vor. 94, 95 Prozent der Patienten können Sie dann also mit Zepatier ohne Ribavirin behandeln. Das ist zwar jetzt in der Fachinformation nicht so vorgesehen; aber so wird es in der Realität eben gemacht.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie haben es ja im Nebensatz schon formuliert: Die Zulassung besagt, bei über 800.000 sollte mit Ribavirin 16 Wochen behandelt werden. Das ist ja auch ein Kriterium für uns.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): _Zunächst Herr Professor Niederau; dann erhält Herr Dr. Christensen das Wort.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Wenn man die Studien aber anguckt – sie liegen Ihnen ja vor –, brauchen Sie, wenn Sie die paar Resistenten herausnehmen, eben kein Ribavirin, und Sie brauchen auch nur zwölf Wochen. Die Heilungsrate beträgt 99 Prozent oder 98 Prozent. So machen es die Kliniker.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Der Aspekt mit den NS5A-Resistenzmutationen ist aber auch so in der Fachinformation enthalten. Das Problem ist, dass es keine Kassenleistung ist und wir Mittel und Wege gefunden haben, so sage ich einmal, über Studienprojekte und Ähnliches solche Bestimmungen dann durchzuführen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Simon.

Herr Dr. Simon (bng): Auch bei der Interferon-basierten Therapie mit Ribavirin mussten Sie das Ribavirin immer dann weglassen, wenn die Niereninsuffizienz das erforderlich gemacht hat, auch wenn die Zulassung mit Ribavirin war, weil die Anämie, die ja entsteht, wenn man das Ribavirin, das über die Niere abgebaut wird, zu hoch dosiert, einfach nicht tolerabel ist. Das heißt, grundsätzlich würden wir ja mit Ribavirin behandeln, wenn dann die Niere noch eine solche Restfunktion hat, dass man Ribavirin geben kann. Ich denke, das ist nicht gegen das Label.

Frau Bickel: Sie haben jetzt über die Resistenzen gesprochen. Uns interessiert noch einmal die Frage der Ausgangsviruslast von 800.000. Auch da gibt es diese Zulassungsbeschränkung, dass diese Patienten mit Ribavirin behandelt werden sollten. Wie häufig kommt es denn vor, dass die eine Ausgangsviruslast über 800.000 haben?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer kann antworten? – Herr Dr. Christensen, dann Professor Niederau.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Erst einmal ist es schwierig, für die Viruslast tatsächlich Zahlen zu benennen. Es ist sicherlich so, dass eine durchaus nicht unerhebliche Gruppe der Patienten tatsächlich eine niedrige Viruslast hat. Um das noch einmal ein bisschen zu differenzieren: Es ist etwas und/oder. Also, sehr einfach gesagt: Patienten mit der niedrigen Viruslast sprechen ungeachtet solcher eventuell vorhandener resistenzassoziierter Varianten, die eben vor Therapiebeginn schon vorhanden sind, trotzdem gut an. Bei den Patienten mit einer höheren Viruslast gibt es dann unter Umständen Probleme. Das heißt, das ist eine Gruppe, bei der man das testen kann. Sie haben gerade schon gehört, dass es dann, wenn man das tut, ganz wenige Patienten sind, die diese resistenzassoziierten Varianten in sich tragen. Wenn Sie das nicht haben, dann können Sie auch Patienten in der Viruslast über 800.000 Einheiten kurz, zwölf Wochen, ohne Ribavirin behandeln, und dies ist die absolute Mehrheit.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ich habe dem nichts hinzuzufügen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, das ist gut. – Sonst noch jemand, der nichts hinzuzufügen hat? – Okay. – Gibt es Nachfragen noch einmal dazu, Frau Bickel, oder wie sehen Sie es? – Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielleicht können wir noch einmal etwas dazu sagen. Die Frage war ja auch dahin gehend: Wie viel Patienten sind das? Dazu könnten wir aus der Studie noch etwas beitragen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Wer kann das, wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Witte (MSD): Also, bezüglich der Zahlen in unseren Studien war es so, dass circa ein Viertel der Genotyp-1a-Patienten eine niedrige Viruslast von unter 800.000 hatte.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Kommentar, Frau Bickel?

Frau Bickel: Also, ein Viertel mit einer niedrigen Viruslast bedeutet ja im Umkehrschluss, drei Viertel hatten eine hohe Viruslast. Ich habe es jetzt immer noch nicht ganz verstanden. Korreliert denn die Ausgangsviruslast von über 800.000 mit der Mutation? Ich spreche dies an, weil es hier in der Fachinformation eine Oder-Verknüpfung gibt. Da steht, bei einer Viruslast über 800.000 und/oder dem Vorliegen bestimmter Resistenzen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Witte zunächst einmal? – Erst einmal die Frage: Ein Viertel/drei Viertel, ist die Bewertung richtig?

Frau Dr. Witte (MSD): Also, wenn man in den European Assessment Report hineinschaut, dann sieht man – das hat Herr Christensen auch schon angemerkt –, dass eine niedrige Viruslast sozusagen ein Indikator dafür ist, dass keine RAS vorhanden sind. Deswegen können wir bei einer niedrigen Viruslast mit zwölf Wochen Zepatier behandeln.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Christensen ergänzend?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Es tut mir leid, dass ich das so schlecht erklärt habe. Vielleicht kann man es sich etwa so vorstellen: Wenn Sie schon eine niedrige Ausgangsviruslast haben und Patienten behandeln, auch wenn solche Mutationen zu Beginn da sind, dann gelingt es trotzdem relativ schnell, die Viruslast auch unter die Nachweisgrenze zu drücken, und dann sprechen die Patienten auch an. Bei höheren Viruslasten dauert es naturgemäß länger, dass die Viruslast unter einer Therapie abfällt, und es gibt offensichtlich dann mehr Gelegenheit, dass solche schon vorher vorhandenen resistenzassoziierten Varianten hochwachsen können und letztendlich zu einem solchen Therapieversagen führen. Es ist also tatsächlich so zu verstehen, dass es nur dann eine Problematik ist, wenn die Viruslast hoch ist. Dann ist eben eine solche kürzere Therapie ohne Ribavirin öfter nicht erfolgreich. Unter 800.000 spielt es einfach keine Rolle.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Ich glaube, dass die Erklärung jetzt sehr plausibel war. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch einmal kurz zur Bestätigung: Das heißt sozusagen, mit einer längeren Therapiedauer besteht die Möglichkeit, dass resistente Klone selektiert werden, und bei der kürzeren spielt es keine Rolle. Das ist Ihre Erklärung?

(Herr Dr. Christensen (dagnä) nickt.)

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Ich habe gesehen: Herr Christensen hat zustimmend genickt. Fürs Protokoll können Sie auch noch einmal Ja sagen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Nicht ganz. Man muss sich gewissermaßen eher vorstellen, dass Sie dann, wenn Sie eine längere Therapie machen, 16 Wochen, und Ribavirin dazu geben, gewissermaßen auch die resistenzassoziierten Varianten besser mit erwischen. So müsste man es vielleicht eher sagen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay; das ist jetzt angekommen. – Auf der Agenda habe ich jetzt Frau Geier und dann Herrn Mayer. – Frau Geier, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Geier: Es ging um eine Rückfrage an Herrn Rosien. – Sie haben gesagt, die zVT, die wir so bestimmt haben, ist für niereninsuffiziente Patienten nicht adäquat. Jetzt habe ich aber von allen Fachleuten gehört, dass die AbbVie-3D-Kombination eben auch für niereninsuffiziente Patienten möglich ist und auch eingesetzt wird. – Das war nur noch einmal die Rückfrage.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Wir haben keine prinzipielle Kritik an der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern wir haben gesagt, die niereninsuffiziente Gruppe ist nicht für die Anforderung des Gutachtens definiert worden; das hätten wir uns gewünscht.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Es kann aber mit der einen Therapieoption, die ja in der zVT benannt wird, behandelt werden? – Das ist richtig?

(Herr Dr. Rosien (AkdÄ) nickt.)

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Jetzt fürs Protokoll: Zustimmendes Nicken von Herrn Dr. Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Jawohl.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Gut, danke. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Noch einmal fast das Gleiche. Ich habe eine Nachfrage an Herrn Rosien, weil sich das in der schriftlichen Stellungnahme ganz anders liest. Sie sagen ja praktisch, dass die C-SURFER-Studie keine Aussage zum Zusatznutzen bei diesen Patienten geben kann, und Sie sagen auch ganz klar, dass BSC nicht adäquat und nicht akzeptabel ist. Das kommt jetzt in der mündlichen Anhörung ganz anders herüber. Also, es gibt zugelassene Alternativen, und im Verfahren ist es letztendlich unerheblich, ob zu Studienbeginn – – Das ist ja nicht das erste Mal, dass zu Studienbeginn eine andere zVT oder überhaupt keine zVT vorlag, als dann, wenn das Verfahren beginnt – – Aber aktuell ist Standard: Man würde heute keine BSC-Gruppe in dieser Patientengruppe akzeptieren.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): So hatte ich Herrn Dr. Rosien auch verstanden, dass man die beiden Dinge auseinanderhalten muss. – Die Subgruppe ist das eine und die Bewertung von C-SURFER ist das andere, Herr Dr. Rosien?

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Richtig.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? Ich hatte irgendwo eine Wortmeldung gesehen. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte nur noch einmal kurz auf die Diskussion zurückkommen: Ist diese Gruppe eigentlich in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA enthalten? Dazu haben Sie auch in Ihrer Stellungnahme der AkdÄ ausgeführt, dass Sie sich gewünscht hätten, dass das explizit benannt wird, damit wir das auch bewerten. Da kann ich Sie beruhigen: Wir hätten das bewertet, wenn wir dafür adäquate Daten gesehen hätten. Also, wir sehen das abgedeckt in die-

ser Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einfach deshalb, weil für diese Gruppe diese Zulassung besteht. Das heißt, in dem Moment, da der Hersteller uns Daten zu der Gruppe der Patienten mit Nierenerkrankung gegen die zugelassene Dreierkombination geliefert hätte, hätten wir das selbstverständlich als Subgruppe in dieser Form separat bewertet. Da wollte ich eigentlich nur Ihre Bedenken zerstreuen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief, wollen Sie sich dazu äußern?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Wir würden uns dazu gerne noch einmal äußern. Das eine ist natürlich der zeitliche Aspekt, dass das ja erst seit Januar zugelassen ist, und das andere ist, dass wir auch der Ansicht sind, dass das AbbVie-3D-Regime eigentlich nicht die Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt, wenn man es einmal genau betrachtet; denn es hat in dieser expliziten Gruppe keinen Zusatznutzen. Bei der Bewertung ist diese Gruppe nicht untersucht worden; die Datenlage, die Evidenz ist relativ gering. Die RUBY-Studie, die zu dieser Zulassung geführt hat, ist eine recht kleine Studie, und sicherlich hätte sie auch in diesem Gremium hier die Kriterien für die Belegung eines Zusatznutzens nicht erfüllt.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler. – Nicht, kein Kommentar? – Okay, gut. Dann steht es so im Raum. – Frau Bickel. – Entschuldigung, es hat sich zuerst Frau Grell gemeldet, Entschuldigung.

Frau Dr. Grell: Ich habe das noch nicht verstanden, ich muss noch einmal nachfragen. Sie haben gesagt, die hohe Viruslast ist ein Indikator auch für Resistenz oder umgekehrt die niedrige dafür, dass keine Resistenz vorliegt. Jetzt sagt Professor Niederau, er bestimmt aber die Resistenz. Wenn das jedoch ein klarer Indikator ist, braucht man auch keine Bestimmung zu machen, und dann wird es auch irgendwie kein Schuh, dass das ein „und/oder“ ist. Also, da brauche ich noch einmal Ihre Nachhilfe.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Wenn Sie eine niedrige Viruslast haben, müssen Sie die Resistenzen nicht bestimmen; das ist so. Nur ist das Problem in der Praxis – das ist auch schon ein wenig diskutiert worden –, dass die Viruslastmessung auch so ein bisschen tricky ist. Wenn Sie sie wiederholen, dann sind Sie manchmal plötzlich über dem Schwellenwert, und historische Werte können Sie schon gar nicht nehmen. Zudem sind die Essays allesamt sehr unterschiedlich. Das ist ein sehr komplexes Thema. Deswegen machen die meisten Kliniker es so, dass sie lieber die Resistenz bestimmen, ehe man dann doch einen Fehler macht. Also, die meisten bestimmen bei Genotyp 1a eben lieber erst die Resistenz, und da kann man ohnehin ohne Ribavirin zwölf Wochen behandeln. Das ist so, wie die meisten es in der Praxis machen und wie es sich auch bewährt hat. Man kann theoretisch aber auch folgendermaßen verfahren: Wenn Sie wirklich eine niedrige Ausgangsviruslast jedes Mal in den Vorgeschichten haben, dann brauchen Sie nicht zu testen. Dann können Sie auch gleich zwölf Wochen ohne Ribavirin geben. Aber die meisten gehen in der Praxis ein bisschen anders vor.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben wir im Moment ein Testproblem, das sich ja wohl auf die Dauer lösen wird.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Nein. Sagen wir es einmal so: Dieses Testproblem haben wir immer schon gehabt, dass eine genaue Viruslastmessung vom Essay abhängt und in den Studien oft Essays benutzt worden sind, wie sie in der Praxis gar nicht vorkommen – das gilt aber für alle Hersteller, immer schon –, sodass man sich nicht so gerne auf einen Wert hinsichtlich der Viruslast verlässt, wenn man eine Alternative hat dazu, und sie gibt es ja. Deswegen würde ich mich in solchen Zweifelsfällen als Kliniker lieber auf die Resistenzbestimmung als auf die Viruslast verlassen, was in der Praxis auch gar kein Problem ist.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Grell, ist das ausreichend?

Frau Dr. Grell: Ja.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde gerne noch einmal zu den Niereninsuffizienten kommen. Eben hatten Sie als pharmazeutischer Unternehmer angesprochen, dass letztendlich die Ombitasvir-Kombination eigentlich den Zusatznutzen nicht in der Gruppe der Niereninsuffizienten gezeigt hätte. Ja, das ist natürlich damals auch noch nicht untersucht worden bzw. lag natürlich zur frühen Nutzenbewertung dieser Kombination noch nicht vor. Aber jetzt habe ich trotzdem noch einmal eine Frage an die Kliniker: Was hätten Sie beim Niereninsuffizienten denn gemacht, als es das Zepatier noch nicht gab? Sie würden doch nicht Best Supportive Care geben, oder? Sie würden doch jetzt diese Ombitasvir-Kombination geben?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Das ist natürlich jetzt eine hypothetische Frage. – Wer fängt an? – Herr Dr. Simon, Sie haben als Erster das Wort, und anschließend gehen wir die Reihe durch.

Herr Dr. Simon (bng): Genauso ist es auch gewesen: Als die Zulassungserweiterung kam, dass Niereninsuffiziente mit AbbVie-3D behandelt werden können, haben wir das auch gemacht. Aber wenn wir jetzt zwei verschiedene Substanzen haben, wie gesagt, werden Interaktionen geprüft – eine Tablette ist auch bei vielen Begleitmedikamenten manchmal einfacher als mehr Tabletten –, und dann würden wir heutzutage eher Zepatier geben.

Ich wollte noch einen kurzen Restkommentar zu den Resistenzen geben; Herr Professor Niederau hat es schon gesagt: 3 bis 4 Prozent der 100-Prozent-Genotyp-1a-Patienten haben noch Resistenzen. Das heißt, wir reden über eine sehr kleine Zahl von Patienten mit Genotyp 1a, die diese Resistenzen aufweisen und bei denen eine Therapieveränderung laut Label eben erforderlich ist. Das muss man immer noch berücksichtigen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Christensen, jetzt sind Sie an der Reihe.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich habe nichts hinzuzufügen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ich wollte noch einmal auf die Leitlinien der DGVS verweisen. Wir haben ja S3-Leitlinien, die auch kürzlich aktualisiert wurden, und das betrifft jetzt auch Ihre Frage: Auch das AbbVie-3D-Regime wird in den Leitlinien empfohlen, allerdings mit einer deutlich schwächeren

ren Evidenz und einer schwächeren Empfehlung als das Zepatier. Das ist im Dezember schon publiziert worden.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Rosien, wollen Sie noch ergänzen?

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ja, eigentlich ist gerade der letzten Ausführung zwar nicht inhaltlich etwas hinzuzufügen; aber ich sage es vielleicht noch einmal: Wir haben einen Faktor von 20, 30 in der Patientenzahl im Vergleich zwischen der 3D-Ribavirin- und der SURFER-Studie. Also, es waren sehr wenige Patienten, die in der 3D-plus-Ribavirin-Studie in der niereninsuffizienten Gruppe waren und angesprochen haben. Deswegen ist es hereingekommen, aber mit niedriger Evidenz. Die Zahl der Patienten ist in der jetzt vorliegenden SURFER-Studie aber deutlich höher. Das führt dazu, dass es eben den höheren Evidenzgrad bekommen hat. Das sage ich nur noch einmal, um den Hintergrund zu erläutern.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wir hätten gern noch eine Frage zur Größe der Patientenpopulation dieser terminal Niereninsuffizienten gestellt: Wie viele Patienten sind denn das? Eigentlich müsste man es auch noch weiter nach Genotypen und Viruslast differenzieren.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer kann antworten? – Frau Becker, Sie sehen so aus, als ob Sie jetzt antworten möchten.

Frau Dr. Becker (MSD): Ich würde natürlich sehr gerne eine ganz konkrete Zahl sagen. Wir haben natürlich auch im Dossier versucht, diese Patienten mit der fortgeschrittenen Nierenerkrankung zu quantifizieren. Die Datenlage dazu ist nicht sehr belastbar. Deswegen haben wir im Dossier die Anzahl von weniger als 1.000 angegeben, weil uns einfach die belastbare Evidenz fehlt.

Nichtsdestotrotz, auch wenn wir nicht genau sagen können, wie viele Patienten es sind: Wir haben jetzt hier schon häufiger gehört, dass diese Patienten wirklich eine hohe medizinische Notwendigkeit haben, dass sie ihre HCV-Infektion loswerden, und das geht jetzt eben sehr gut, sehr sicher mit Zepatier, wie halt die C-SURFER-Studie mit über 200 Patienten gezeigt hat.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Becker, die ergänzende Frage bezog sich doch auf die Notwendigkeit der Differenzierung nach Genotypen. Sehen Sie das ähnlich, oder wie sehen Sie das?

Frau Dr. Becker (MSD): Wir haben die Zulassung für den Genotypen 1 und 4. – Ja, im Endeffekt geht es, wenn wir Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung behandeln, um die Sicherheit, und wir haben gezeigt, dass das Zepatier sicher ist. Wenn die Frage dahin geht, wie viele Genotyp-1- und wie viele Genotyp-4-Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung wir erwarten, so muss ich sagen: Wir können es nicht wirklich quantifizieren; aber ich würde den Analogschluss ziehen. Wenn wir uns die allgemeine HCV-Population in Deutschland angucken, dann ist Genotyp 1 mit mehr als 60 Prozent der Infizierten der vorherrschende Genotyp, während der Genotyp 4 mit 5 Prozent eher in geringerer Zahl zu finden ist.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Da gibt es ja gute Daten aus der Literatur. Also, die Nierenpatienten haben vorwiegend Genotyp 1, weil sie anders als die Drogenpatienten eben nicht über Drogen in-

fiziert worden sind, sondern über nosokomiale Blutprodukte. Bei ihnen ist der Genotyp 1 absolut vorwiegend. Zudem gibt es belastbare Zahlen, dass in Deutschland – dazu gibt es deutsche Zahlen – etwa 7 Prozent der Dialysepatienten eine chronische Hepatitis C haben; das ist schon ganz erheblich.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Jetzt habe ich verschiedene Wortmeldungen. Nun ist die Frage: Unmittelbar zu dem Thema, Frau Bickel, oder? – Ansonsten hätte Herr Mayer erst einmal das Wort. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Das hat sich erledigt.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Für uns wäre es durchaus auch noch wichtig – wir sehen auch, dass es schwierig ist –, dahin gehend zu differenzieren, inwieweit der Anteil der Patienten mit einer hohen und einer niedrigen Virusausgangslast bei den terminal Niereninsuffizienten dann auch analog ähnlich ist wie bei denjenigen, die das nicht haben. Da sind ja schon diese Zulassungseinschränkungen hinsichtlich des Ribavirins vorhanden.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Witte, oder? – Okay.

Frau Dr. Witte (MSD): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass per Fachinformation für alle Genotyp-1a-Patienten die Standardtherapie ebenfalls zwölf Wochen sind. Diejenigen Patienten, die von einer Therapieverlängerung profitieren können, sind insgesamt sehr, sehr wenige. In unseren Studien waren dies nicht mehr als 6 Prozent der Genotyp-1a-Patienten. Bei den Nierenpatienten ist es folgendermaßen: In der C-SURFER-Studie wurden sowohl Genotyp-1a- als auch Genotyp-1b-Patienten eingeschlossen, und alle diese Patienten wurden zwölf Wochen mit Zepatier behandelt. Bezüglich der SVR zeigten sich hier sehr hohe SVR-Raten. Im Modifed Full Analysis Set, worin alle nicht virologischen Versager ausgeschlossen wurden, waren es 99 Prozent der Patienten.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Müller und dann Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine kurze Rückfrage zu den Patientenzahlen, einfach ein bisschen zum Hintergrund: Das Problem, dass bei einer Niereninsuffizienz eingeschränkte Therapiemöglichkeiten da sind, haben wir in vielen Indikationsgebieten; das ist ja nichts für die Hepatitis C Spezifisches. Alles, was ich jetzt eigentlich an konkreten Zahlen gehört habe, war von Ihnen, Frau Witte: Ungefähr 1.000 Patienten wären betroffen, mit großer Unsicherheit, wie Sie das gesagt haben, und soweit ich Sie richtig verstanden habe, bezieht sich das auf Genotyp 1 und 4, wie zugelassen – ja, richtig? –,

(Frau Dr. Witte (MSD): Ja!)

was aber, da die meisten Genotyp 1 haben, wie wir gehört haben, dann ungefähr dem Klientel entsprechen würde.

Ich hätte da gerne noch einmal die Frage an die Fachgesellschaften gestellt – an die dagnä, an die AkdÄ –, ob Sie das so größenordnungsmäßig bestätigen können. – Sie, Herr Niederau, haben ja jetzt auf die Dialysepatienten und sozusagen den Anteil Bezug genommen, die Hepatitis-C-Infektionen haben; aber das ist für uns nicht so hilfreich, weil wir ja hier nicht die Dialysepatienten betrachten. Ich frage einfach, um das für uns ein bisschen festzuklopfen, noch einmal danach, wie Sie das sehen, also danach, ob Sie da ein bisschen konkreter werden können, weil das mit diesen 1.000 Patienten mit

einer großen Unsicherheit ja eine sehr allgemeine Äußerung war. Für uns ist es einfach wichtig, weil wir immer, fast in allen Anwendungsgebieten, Probleme mit Patienten mit einer Niereninsuffizienz haben, und wir haben nicht regelhaft eine separate Vergleichstherapie; es kommt darauf an, auch darauf, ob ein Medical Need vorhanden ist. Wie viele sind das?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): So, es geht um Zahlen. – Ich fange an: Herr Christensen, Sie sind der Erste.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich wünschte, ich könnte Ihnen mit guten Zahlen helfen. Ehrlich gesagt, ich kann es nicht, weil es diese Zahlen nicht gibt. Es gibt ja große Probleme generell, auch in der Erfassung von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C; die Datenlage ist in Deutschland generell schwierig, was das angeht. Sie wissen, dass nur neue Diagnosen erfasst werden. Wir haben einfach keine besseren Daten als die, die schon genannt worden sind.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Simon.

Herr Dr. Simon (bng): Ich habe gerade noch einmal gerechnet: Die 7 Prozent waren mir nicht im Kopf, muss ich sagen. Aber ich habe Zahlen gelesen von 30.000 Dialysepatienten. 7 Prozent von 30.000 sind 2.100.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, das ist eine Zahl. – Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Also, ich habe die Publikation hier zitiert, von H. Hinrichsen von vor einigen Jahren; das sind deutsche Zahlen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Dazu keine Ergänzung.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Dann hätte ich Frau Bickel.

Frau Bickel: Das hat sich erledigt.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Gibt es sonst noch Fragen? Ich schaue einmal in die Runde. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch einmal eine Frage zu den Transaminasenerhöhungen, die auch nach Ende der Behandlung auftreten können. Haben Sie mittlerweile nähere Erkenntnisse dazu, was die Ursache sein kann? Ist bei allen Patienten eine Reaktivierung von Hepatitis B ausgeschlossen? Haben sich auch fulminante Verläufe nach Markteintritt in anderen Ländern gezeigt?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Wer kann antworten? Wer antwortet? – Herr Professor Niederau.

Frau Dr. Grell: Ich bitte darum, dass die Firma antwortet, damit Sie einen internationalen Vergleich haben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Witte.

Frau Dr. Witte (MSD): Es liegen uns keine Informationen zu fulminanten Verläufen vor.

Frau Dr. Grell: Und wie stellt sich das nach Ihrer Ansicht dar? Ich meine, das ist nicht das, was ich gerne habe. Wenn ich einen Patienten mit einer Hepatitis C behandle und nach Abschluss plötzlich Transaminasenerhöhungen auftreten, dann ist das ja ein Alarmzeichen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Witte.

Frau Dr. Witte (MSD): Sie spielen jetzt auf die Problematik einer HBV-Reaktivierung an, nicht?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich zitiere Ihren Fachinformationshinweis, dass sowohl unter Therapie als auch nach Therapieende – das empfinde ich ja als noch viel beunruhigender – Transaminasenerhöhungen aufgetreten sind.

Frau Dr. Witte (MSD): Gut, okay.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Es spricht Frau Witte.

Frau Dr. Witte (MSD): Ja. – Wir geben in der Fachinformation ganz genaue Anweisungen dazu, wie damit umzugehen ist – es soll zu Woche acht überprüft werden –, und wenn so vorgegangen wird, wie in der Fachinformation angegeben wird, dann stellt es eigentlich kein Problem dar. Vielleicht können die Fachgesellschaften hierzu auch noch einmal Auskunft geben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Also, ich finde das schon interessant. Deswegen gebe ich die Fragen gerne weiter. – Herr Professor Niederau, Sie hatten sich als Erster gemeldet. Frau Grell wollte zwar keine Antwort von Ihnen, aber mich interessiert Ihre Antwort.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Danke. – Ich komme sozusagen gerade aus Amsterdam; da war die Europäische Lebertagung. Dort gab es eine Fülle von Diskussionen um diese Frage. Das hat natürlich überhaupt nichts mit irgendeiner Substanz zu tun; vielmehr ging es um die Frage, ob nach der Elimination des Hepatitis-C-Virus eventuell der Hepatitis-B-Virus reaktiviert wird. Die Frage ist letztlich nicht genau zu beantworten, aber es scheint sehr selten zu sein, und noch seltener sind wirklich fulminante Verläufe. So gab es eine Studie zu wirklich Koinfizierten, die tatsächlich in einer gewissen Zahl von Patienten eine leichte Reaktivierung der Hepatitis B gezeigt hatten, aber niemals fulminante Verläufe. Das hat auch mit der Substanz überhaupt nichts zu tun. Vielmehr muss man hinsichtlich der Frage nach der SVR bei Koinfizierten ein bisschen mehr auf die Hepatitis B achten. Das wissen die Kliniker aber alle. Wir haben alle vorher Hepatitis B getestet und sind jetzt natürlich aufmerksam geworden, diese Patienten auch nach SVR nachzuverfolgen. Das hat speziell mit dem Zepatier natürlich gar nichts zu tun; es geht nach Harvoni und in AbbVie genauso.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Wir haben mit der aktuellen Diskussion gerade das Thema dieses Medikaments verlassen, weil Ihre Frage eine berechtigte allgemeine ist. Es ist durchaus gut denkbar, dass dann, wenn ich ein dominantes Virus aus dem Körper eliminiere, ein zweites, chronisch vorhandenes Virus eine bessere Chance hat, klinisch relevant zu werden. Das ist der Hintergrund für die mögliche Reaktivierung von Hepatitis-B-Infektionen. Darüber hinaus gilt, wie Herr Niederau das richtig ausführte, die Aufforderung, aufmerksam zu sein; das ist auch das, was die Kollegen tun.

Es gibt andere Gründe, warum wir die Patienten mit erfolgreich therapierter Hepatitis C sowieso nicht einfach im weiteren Verlauf vergessen dürfen. Wir wissen ja zum Beispiel nicht, in welchem Ausmaß wir das Tumorrisiko wirklich reduzieren. Sie sehen wir also sowieso. Aber Reaktivierung spielt eine Rolle, und unklare Transaminasenerhöhung ist auch ein wichtiger Marker für erhöhte Aufmerksamkeit. In der neuen Ausgabe unserer AVP erwähnen wir dies ebenfalls, weil es auch Datenbankhinweise zu Todesfällen nach Therapie von Hepatitis C gibt. Aber, wie gesagt, wir sind hier völlig außerhalb der Diskussion zu diesem Medikament. Vielmehr ist es ein allgemeines Pharmakovigilanzthema, dass wir das sehen und beobachten müssen, welche Ursachen das haben kann.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Gibt es von anderen Klinikern noch Ergänzungswünsche? – Herr Simon? – Nein. – Herr Christensen auch nicht. – Okay. Dann habe ich noch Herrn Mayer auf der Agenda.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch einmal eine kurze Frage an Herrn Niederau bzw. an den pU. – Herr Niederau, Sie haben gerade gesagt, dass in der neuesten S3-Leitlinie sozusagen eine Evidenzbeurteilung bezüglich der AbbVie-3D-Kombination und der hier vorliegenden Kombination und entsprechend die Empfehlung pro neue Kombination gemacht wurde. Ist diese Erkenntnis – ich meine, es gibt ja auch positive Opinions und Ähnliches – so neu, dass Sie es im Dossier nicht hätten antizipieren können? Der G-BA hat ja erst einmal keine separate zVT festgelegt, und die niereninsuffizienten Patienten wären erst einmal unter den vorhandenen Genotypen subsumiert gewesen. Aber Sie haben ja nur die C-SURFER-Studie gegenüber BSC gehabt. Wenn denn die Evidenz zu einer Leitlinienpriorisierung geführt hat, ist diese Evidenz dann nicht geeignet, sie im Dossier darzustellen?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Professor Niederau? – Oder wer fängt an? – Okay, machen wir erst den Punkt. – Frau Becker.

Frau Dr. Becker (MSD): Als wir die C-SURFER-Studie initiierten oder darüber nachdachten, schauten wir natürlich Leitlinien an. Die oberste Prämisse, wie Patienten mit HCV und Nierenerkrankung behandelt werden sollten, bestand darin, dass eine Interferon-freie Behandlung gefordert wurde. Das gab es leider Gottes damals noch nicht. Diese Patienten waren auf eine Interferon-haltige Therapie angewiesen, wenn man sie denn von ihrer HCV-Infektion kurieren wollte. Daraufhin haben wir gesagt: Nein, das ist nicht so gut. Das war der Grund, warum wir Best Supportive Care verwendet haben. – Darf ich noch ganz kurz weiter ausführen?

Natürlich, aus der jetzigen Perspektive muss man sagen, das Regime von AbbVie ist auch zugelassen. Warum haben wir das in der Studie nicht verwendet? – Es war schlichtweg zeitlich nicht möglich, es war nicht zugelassen, nicht verfügbar. Jetzt könnte man natürlich sagen: Okay, wir haben jetzt diese beiden Studien, die C-SURFER- und die RUBY-Studie. Man könnte rein theoretisch indirekte Vergleiche durchführen. Die Anzahl der Patienten ist schon mehrfach angesprochen worden – mehr als 200 Patienten in C-SURFER, bei RUBY 20 Patienten –, und die Ähnlichkeitsmerkmale der Studien waren jetzt auch nicht so gegeben. – Wenn das der Kern Ihrer Frage war, würde ich gerne an meine Kollegin Frau Rämsch weitergeben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ja, so in die Richtung ging es. Die Frage ist einfach: Wenn die Evidenz ausreicht, um eine Leitlinienpriorisierung zu machen, reicht sie dann nicht aus, um sie im Dossier darzustellen? Oder anders herum: Ist es vielleicht eine falsche Entscheidung gewesen, sie in der Leitlinie zu priorisieren, weil die Evidenz grundsätzlich so schlecht ist, also spricht schlecht in dem Sinne, dass Ver-

gleiche sich wegen der Studiengröße oder Ähnlichem verbieten, aber jetzt erst einmal gegenüber der AbbVie-3D-Kombination auch aufgrund der geringen Patientenzahlen vielleicht gar nichts ausgesagt werden kann? Aber die Frage ist, ob die Priorisierung sozusagen aufgrund der Ist-Daten möglich ist oder nicht möglich ist und ob Sie, wenn dies möglich ist, sie nicht hier auch darstellen können.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Frau Rämisch, wollen Sie darauf antworten? – Okay.

Frau Rämisch (MSD): Ja, um auf Ihre Frage einzugehen: Wir haben die RUBY-1-Studie, wir haben unsere C-SURFER-Studie, und natürlich kann man darüber nachdenken, ob man diese beiden Studien verwendet, um eine Aussage zum Vergleich von Zepatier gegen das AbbVie-Regime zu treffen. Die einzige Möglichkeit, die man aber hat, ist eben auch hier ein nichtadjustierter, indirekter Vergleich. Bei einem indirekten Vergleich ist die erste Prämisse die Ähnlichkeitsannahme. Das heißt, ich muss mir die beiden Studien daraufhin angucken, ob sie hinreichend ähnlich sind, sodass ich sie gegenüberstellen kann. Wir sehen bei der RUBY-1, dass die C-SURFER diese Ähnlichkeitsannahme einfach nicht erfüllt, zum einen eben wegen der Größe der beiden Studien, 20 gegen 200, zum anderen aber auch durch verschiedene andere Merkmale, hinsichtlich derer die beiden Studien einfach nicht zusammenpassen. Deswegen haben wir den Vergleich da nicht durchgeführt, und andere Evidenz zum Vergleich von Zepatier mit dem AbbVie-Regime gibt es eben einfach nicht.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da möchte ich dann doch noch einmal abschließend die Frage an Herrn Niederau stellen: Aber Ihnen hat die Evidenz zur Priorisierung in der Leitlinie gereicht? Also, die größere Studie war einfach ausschlaggebend, unabhängig davon, dass die AbbVie-3D-Kombination zugelassen ist und auch eine Studie, aber eine kleinere Studie, dies gezeigt hat.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ja, völlig richtig, die Zahlen sind ja schon genannt worden. Die SURFER-Studie ist eben wesentlich größer; sie ist randomisiert und kommt ohne Ribavirin aus. Also, da gibt es viele Argumente, die eben die Priorisierung eindeutig machen. Das ist eine S3-Leitlinie, die ich nicht geschrieben habe; vielmehr habe ich nur mitgewirkt. Ich empfinde die Priorisierung als völlig richtig. So ist es auch in der Praxis.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Ausreichend, Herr Mayer? – Okay. – Schönen Dank, Herr Professor Niederau.

Jetzt schaue ich einmal in die Runde. Ich habe den Eindruck, dass das Thema jetzt erschöpfend vorwärts und rückwärts diskutiert worden ist. Trotzdem frage ich: Gibt es noch Fragen, Anmerkungen oder Ergänzungen, Äußerungswünsche? – Ich schaue in die Runde. – Das ist nicht der Fall. Dann können wir zum Schluss der Anhörung kommen. – Frau Wendel-Schrief, Sie kennen das Verfahren. Der pU erhält immer Gelegenheit, noch einmal – so nenne ich es immer bewusst – ein vorletztes Wort hier in diesem Raum zu haben. Wenn Sie es wünschen, haben Sie es jetzt.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja, vielen Dank, Herr Vöcking. – Vielen Dank für die Diskussion, die ich als sehr anregend empfand. Ich glaube, es sind auch viele gute Punkte gemacht worden. Man spricht sonst immer von der Gnade der späten Geburt oder irgend so etwas. Hier ist es, glaube ich, die Ungnade des späten Erscheinens, sodass einfach das Studienprogramm, weil es auch sehr breit und sehr vielfältig angelegt war – ich habe vorhin gesagt, es waren über 2.000 Patienten in vielen randomisierten Studien eingeschlossen –, sich nicht auf die jetzt angemessene zVT bezieht, weil wir

halt wenig später als die Präparate auf den Markt gekommen sind, die jetzt zweckmäßige Vergleichstherapie sind.

Es geht uns nicht darum, diese infrage zu stellen. Es ist sehr wohl verständlich – auch das habe ich in meinem Eingangsstatement ausgeführt –, dass dies heute die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Nichtsdestotrotz möchte ich noch einmal ganz kurz auch auf die direkte Vergleichsstudie, die C-EDGE-Studie, eingehen. Es ist vorhin angeklungen, ob Sofosbuvir plus Peginterferon plus Ribavirin denn überhaupt ein entsprechendes Vergleichstherapieregime war. Dazu möchte ich nur noch einmal kurz daran erinnern, dass damals genau dieses Therapieregime einen Zusatznutzen vom G-BA bei den Patienten bestätigt bekam und dass es zu dem Zeitpunkt damals, als wir die Studie begonnen haben, auch die Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt hat. Also, wir sind nicht aus lauter Übermut auf diesen Vergleichsarm gekommen, sondern hatten ja auch Beratungsgespräche hier, in deren Rahmen wir genau diese Vergleichstherapie diskutiert haben. Wir haben halt das Pech, dass die Zeit in der Hepatitis-C-Therapie sehr rasch voranschreitet und jetzt mit unserer Studie nicht mehr der aktuelle Status abgebildet wird.

Das ist aber meines Erachtens eben ein grundsätzliches Problem. Wenn die Forderung an uns ist, wir sollen Vergleichsstudien aufsetzen, so dauern sie eine Zeitlang, und wenn wir dann ein Indikationsgebiet wie die Hepatitis C haben, auf dem solche raschen Fortschritte gemacht werden, sitzt man am Schluss mit einer tollen Studie da, die dann bezüglich der Zusatznutzenbewertung keinerlei Aussagekraft mehr hat. Wir betrachten trotzdem Zepatier als gleichwertig zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien; denn wenn man die gleichen Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie und unser Präparat anlegte, dann bekäme man dieselben Ergebnisse, sofern man es gegen die alte zweckmäßige Vergleichstherapie vergliche.

Bezüglich der niereninsuffizienten Patienten haben die Fachgesellschaften meines Erachtens sehr deutlich herausgestellt, dass es für diese Patientengruppe immer noch ein Medical Need gibt. Wir haben mit der C-SURFER-Studie eine große Evidenz vorgelegt – die größte Studie, die bis dato überhaupt bei diesen Patienten gemacht wurde –, und diese Evidenz hat ja auch zu dieser Änderung der Leitlinienempfehlung geführt, die wir eben noch einmal ganz kurz diskutiert haben.

Insofern habe ich jetzt folgende Bitte: Zepatier besitzt bereits jetzt einen großen Stellenwert bei der Behandlung von Genotyp-1-Patienten in Deutschland. Wir wissen, dass Produkte ohne Zusatznutzen häufig auch als Produkte ohne Nutzen angesehen werden. Daher wäre uns sehr daran gelegen – wie gesagt, wir verstehen die Zusatznutzendiskussion, wir verstehen auch sämtliche zeitlichen Bedingungen –, dass Folgendes, was ich in meinem Eingangsstatement schon einmal angeführt habe, erkannt wird: Zepatier ist kein Produkt ohne Nutzen, und es hat bereits jetzt einen sehr großen Stellenwert in der Versorgung von Hepatitis-C-Patienten. Insofern sehen wir einen Zusatznutzen gegenüber der damaligen zVT, gegenüber der ja auch die anderen Präparate, die jetzt zweckmäßige Vergleichstherapie sind, gewertet worden sind, und wir sehen auch einen Zusatznutzen bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Wendel-Schrief. Ich bedanke mich für Ihre Ausführungen. Sie können davon ausgehen, dass alles das, was jetzt zur Sprache gekommen ist, natürlich noch einmal in die Köpfe hineingeht und dann bei der Bewertung eine Rolle spielen wird, insbesondere das Thema zVT, ebenso Subgruppenbildung und Belastbarkeit der SURFER-Studie und, und, und. Aber Sie dürfen heute keine Bewertung erfahren; vielmehr wird dies zu einem späteren Zeitpunkt geschehen. Jedenfalls herzlichen Dank für Ihren Beitrag.

Besonders bedanken möchte ich mich bei den Klinikern für die jeweiligen Aussagen – das fand ich insofern spannend und hochinteressant –; aber wir können jetzt trotzdem zum Ende der Anhörung kommen.

Hiermit schließe ich ganz formell die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Schönen Dank, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.06 Uhr