

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tenofoviralfenamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2017
von 14.32 Uhr bis 15.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Frau Dr. Hüging
Herr Kandlbinder
Frau Witt

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

Herr Dr. Christensen

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

Herr Schraishuhn
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.32 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen. Entschuldigung für die kleine Verspätung und dafür, dass Sie eben noch einmal hinausgeworfen worden sind, obwohl Sie hereingebeten worden waren; aber das war ein kleines organisatorisches Missgeschick. Mündliche Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren, Basis Dossierbewertung IQWiG vom 29. Juni 2017, jetzt in relativ überschaubarer Zusammensetzung im Gegensatz zur vorherigen Anhörung. Stellung genommen haben Gilead als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen, dann die Arbeitsgemeinschaft niedergelassene Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich muss ich zuerst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen: Wir haben für Gilead Herrn Kandlbinder da, Frau Dransfeld – jawohl, dann Frau Dr. Hüging – auch da, und Frau Witt – auch da, dann haben wir Herr Dr. Christensen – seien Sie erneut herzlich begrüßt –, und dann haben wir für den vfa wieder die Herren Schraishuhn und Dr. Werner – auch beide da. Alle Anwesenden sind damit aufgerufen worden. Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wortprotokoll, Mikrofon benutzen, Namen nennen usw.

Wir haben es hier mit einer Zulassung zu tun, die sich auf Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 Kilogramm bezieht. Wir hatten schon einmal eine Bewertung des Wirkstoffs, bezogen auf die Indikation HIV, sodass wir uns erneut jetzt in anderem Anwendungsgebiet mit diesem Wirkstoff beschäftigen. Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zur Einführung gebe, nenne ich zwei Dinge, die ich gerne adressieren würde: Wir sollten uns kurz unterhalten über die Zuordnung von Patienten mit Interferonvorbehandlung, also die oral nichtvorbehandelten versus die Population der nichtvorbehandelten Patienten und dann über die Frage des Nutzens bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen; dazu fehlt eine separate Ausführung im Dossier. Es wäre ganz wichtig, wenn wir darüber noch ein paar Takte reden würden. Das aber nur als einige von anderen Punkten, die für Sie möglicherweise relevant sind; der pU hat die Möglichkeit, vorzutragen. Wer macht das? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sprechen heute ja in diesem Gremium nun zum vierten Mal bereits über dieselbe Substanz mit dem Namen Tenofovirafenamid, kurz TAF genannt. Sie hatten es gesagt, Herr Hecken, bislang haben wir im Indikationsgebiet HIV darüber gesprochen, heute erstmals im Bereich Hepatitis B. Die Substanz als solche ist also nicht mehr neu, sondern aus dem HIV-Bereich gut bekannt, sehr gut untersucht und bereits mehrmals vom G-BA im Nutzen bewertet. Neu hingegen ist eben die Indikation von TAF im Indikationsgebiet Hepatitis B. Dort stellt TAF sogar seit knapp zehn Jahren die erste Innovation in diesem Indikationsbereich dar. Gerade vor diesem Hintergrund, dass das IQWiG und der G-BA sich schon mehrmals mit dieser Substanz beschäftigt haben, ist es für uns absolut nicht nachvollziehbar, dass sich das IQWiG in seiner aktuellen Nutzenbewertung mit voller Wucht und aus unserer Sicht völlig unverhältnismäßig auf eine vermeintliche Unvollständigkeit der vorgelegten Daten stürzt und die Kürzung von Tabellen als Zurückhaltung relevanter Daten unterstellt, ohne jedoch unser gewähltes Vorgehen im Gesamtkontext zu berücksichtigen.

Unser Vorgehen bei der Auswahl und Darstellung der Sicherheitsendpunkte in diesem als auch in den zurückliegenden Nutzendossiers beruht gleichermaßen immer auf den sehr gut beschriebenen Sicherheitsprofilen der beiden zu vergleichenden Substanzen TAF und TDF. Wir sprechen hier ja über zwei Prodrugs der gleichen Wirksubstanz, die bereits seit 15 Jahren bekannt ist. Dieses Vorge-

hen ist auch völlig normal und üblich, und wir haben in allen anderen Verfahren vor dem G-BA das Gleiche gemacht und damit auch mit den drei vorangegangenen Verfahren zu den TAF-Dossiers. Unsere Vorgehensweise haben wir natürlich im Dossier dann entsprechend begründet. Warum diese Vorgehensweise auch gerade bei diesem Vergleich – TAF und TDF – sinnvoll ist, bestätigen die Daten, die wir nun nach der IQWiG-Kritik in die Stellungnahme eingebracht haben. Außerhalb von Nieren und Knochen zeigt sich kein einziger patientenrelevanter Unterschied im Sicherheitsprofil; genau das kennen wir bereits aus allen Vorgängerverfahren mit den TAF-Dossiers. Deshalb wundert uns auch diese doch sehr starke Kritik des IQWiG an dieser Stelle.

Des Weiteren kritisiert das IQWiG die von der Festlegung des G-BA abweichende Definition der Teilpopulation nach Behandlungsstatus. Auch hier ist die Art und Weise, wie kritisiert wird, unverhältnismäßig. Nicht nur, dass die von uns umgesetzte Definition der Population medizinisch absolut sinnvoll ist, sondern die Kritik des IQWiG ist auch deshalb in keiner Weise nachvollziehbar, weil die abweichende Definition der Teilpopulationen die Bewertungsergebnisse des IQWiG schlussendlich überhaupt nicht verändern. Insofern: Warum kritisiert man dann, wenn die Ergebnisse sich nicht verändern? Das ist für uns die große Frage. Egal, wie man es nimmt, mit oder ohne Kritik: Alles bleibt gleich.

Einzelne Kritikpunkte zum Beispiel, was die Darstellung der Stratifizierung betrifft, sind sicherlich berechtigt, und die Akzeptanz von Surrogatparametern ist grundsätzlich weiterhin strittig; das ist uns auch bekannt. Insgesamt ist die Kritik des IQWiG hinsichtlich ihrer Verhältnismäßigkeit in weiten Teilen nicht mehr nachvollziehbar. Hier wurden Punkte, die in anderen Nutzenbewertungen neutral oder gar nicht kommentiert wurden, mit einer Vehemenz attackiert, die uns wirklich erstaunt. Wir sind wirklich immer bereit, uns der fachlichen Diskussion zu stellen, und dies haben wir auch während der vielen Verfahren, die wir hier in diesem Gremium bereits gemeinsam gestaltet haben, eindeutig bewiesen. Wir würden uns deshalb wirklich wünschen, dass man konsistent auf sachlich angemessener Art miteinander diskutiert, und nicht derart unangemessen vorgeführt wird, wie es in diesem Dossier der Fall ist. Übrigens ist es auch aus unserer Sicht EU-weit einzigartig, was man hier in Deutschland mit der Nutzenbewertung so macht, und es ist aus unserer Sicht auch wirklich völlig unnötig.

Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würde ich jetzt gerne an Frau Dransfeld übergeben, die die Kritikpunkte noch einmal aufgreift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit wir uns fachlich auseinandersetzen können.

Herr Kandlbinder (Gilead): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, darum hätte ich Sie ansonsten auch gebeten. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Schönen guten Tag, auch von meiner Seite vielen Dank! Ich würde jetzt gerne etwas detaillierter auf die von Herrn Kandlbinder angesprochenen Punkte eingehen, konkret auf drei: zum einen die Auswahl der Sicherheitsendpunkte, sodann auf das Thema Erkrankung des Nervensystems (respektive Kopfschmerzen) und zum Dritten auf die Definition der Teilpopulation, sprich: die Patienten mit Interferonvorbehandlung.

Ich beginne mit der Auswahl der Sicherheitsendpunkte und der Begründung, warum diese unserer Auffassung nach sowohl sinnvoll als auch nachvollziehbar und ausreichend war. Die folgenden Informationen sind sicherlich teils redundant aus den vorhergehenden Verfahren, was ich zu entschuldigen bitte, aber, ich glaube, das ist relevant für den Sachverhalt. Tenofoviralfenamid, kurz TAF, ist genauso wie das Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) ein Prodrug von Tenofovir. Tenofovir ist also in beiden Fällen die Substanz, die intrazellulär wirksam ist. TDF ist bereits seit 2002, und damit seit mittlerweile 15 Jahren für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Bis zur Verfügbarkeit von TAF

war TDF der NRTI-Standard. Es wurden etwa 80 Prozent aller antiretroviral behandelten Patienten mit der Substanz TDF behandelt. Neben den vielen klinischen Daten gibt es zu TDF damit auch wirklich eine Unmenge von Kohortendaten und Real-Life-Daten; die Substanz ist also extrem gut untersucht.

Die im Grunde einzig wirklich relevanten, weil auch therapielimitierenden Nebenwirkungen sind die Nebenwirkungen an Knochen und Niere, die sich aus der Pharmakokinetik ergeben. Da würde ich jetzt gerne ganz kurz noch einmal einsteigen. TDF wird im Plasma relativ rasch hydrolysiert und liegt dann zu einem ganz großen Teil frei vor, sprich: als freies Tenofovir. Das freie Tenofovir wird jedoch leider Gottes nicht oder kaum in die eigentlichen Zielzellen, also die CD4-Zellen oder die Hepatozyten aufgenommen, dafür aber aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert. Da kumuliert die Substanz, ist dann mitochondrial toxisch und führt eben zu den renalen Nebenwirkungen. Der Mechanismus ist sehr gut untersucht und auch publiziert. Genau dieses renale Sicherheitsprofil war dann schlussendlich überhaupt der Grund dafür, hier ein anderes Prodrug zu entwickeln, nämlich das TAF, Tenofovir-ralafenamid. TAF ist im Plasma stabil; entsprechend entsteht kaum freies Tenofovir und entsprechend geht auch wenig an Substanz in die renalen Tubuluszellen, denn TAF selber wird von den Tubuluszellen nicht aufgenommen. Damit sind renale Nebenwirkungen unter TAF, anders als unter TDF, im Grunde nicht mehr zu erwarten; aber es bestehen eben auch sonst keine Unterschiede, weil die eigentliche Wirksubstanz dieselbe ist.

Das beschreibt auch die europäische Zulassungsbehörde sehr klar; so steht im EPAR explizit, dass sich das Sicherheitsprofil von TAF dem von TDF, außer bei Nieren und Knochen, extrem gleicht. Das bestätigt auch die gesamte vorliegende klinische Evidenz, und das zeigt auch die klinische Realität. Wir haben das erste TAF-haltige Produkt letztes Jahr im Januar in Deutschland eingeführt; die anderen sind nach und nach gefolgt. Mittlerweile wird TAF bei nahezu 30.000 Patienten in Deutschland eingesetzt. Schlussendlich gibt es auch aus den Daten aus der klinischen Versorgung keinerlei Hinweise auf irgendwelche extrarenalen oder extraossären Unterschiede. Vor diesem Hintergrund ist es, glaube ich, nachvollziehbar, dass wir uns bei der Auswahl der Sicherheitsendpunkte sehr klar auf die Bereiche Nieren und Knochen fokussiert haben.

Zum Zweiten würde ich gerne ganz kurz auf das Thema Erkrankung des Nervensystems bzw. eigentlich Kopfschmerzen eingehen. Das Thema wurde ja auch noch einmal explizit aufgegriffen, und auch hier würde ich den Kontext gerne kurz klarstellen.

Vorweg kann man es, glaube ich, in einem Satz zusammenfassen: Die Daten sind da schlichtweg inkonsistent und zum Teil auch widersprüchlich. Richtig ist, dass es damals im Verfahren zu Descovy, ein HIV-Produkt – das ist das TAF in Kombination mit FTC – einen statistisch signifikanten Unterschied in der Systemorganklasse Erkrankung des Nervensystems gegeben hat. Getrieben war der Unterschied ausschließlich von den Kopfschmerzen, die unter TAF damals häufiger waren. Allerdings hat sich dieser Unterschied nur in der Population der vorbehandelten Patienten nach Umstellung von TDF auf TAF im Vergleich zu der Fortführung der TDF-haltigen Therapie gezeigt. Das Problem dabei ist, dass unerwünschte Ereignisse generell nach Umstellung im Rahmen einer ersten Gewöhnungsphase einfach häufiger auftreten. Das heißt, wenn man die Umstellung mit der Fortführung der bestehenden Therapie vergleicht, hat man grundsätzlich einen inneren Selektions-Bias zuungunsten der neuen Therapie gesehen. Wir haben damals mit der Stellungnahme Daten zu verschiedenen anderen Umstellungsstudien vorgelegt. Es ist egal, von welcher Substanz auf welche Substanz Sie umstellen, Sie haben am Anfang immer eine erhöhte Nebenwirkungsrate, und insbesondere Kopfschmerzen sind da eigentlich immer dabei; es gibt auch eine klare Aussage der EMA, die das bestätigt. Bei den nichtvorbehandelten Patienten hat sich damals überhaupt kein Unterschied gezeigt. Da hatten wir doppelblinde randomisierte multizentrische große Studien, wo man eigentlich erwartet hätte, wenn es da so etwas gäbe, dass sich das in diesem Studiensetting tatsächlich gezeigt hätte; dem war nicht so. Bei HIV gab es einen Unterschied bei den Vorbehandelten, keinen Unterschied bei den Nichtvorbe-

handelten. Die Daten – jetzt aus der Hepatitis B – sind genauso inkonsistent und zum Teil auch noch widersprüchlich. Bei den HBV-Daten zeigt sich nämlich tatsächlich bei den nichtvorbehandelten Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TAF in der Systemorganklasse, wobei man sagen muss, dass der Unterschied nach IQWiG-Methodik nicht klinisch relevant wäre. Für Kopfschmerzen zeigt sich kein Unterschied. Bei vorbehandelten Patienten wiederum zeigt sich kein Unterschied, ganz im Gegenteil: Da zeigen sich sogar Vorteile für TAF in einer Studie. Insofern ist das komplette Bild hier wirklich sehr inkonsistent, sehr widersprüchlich, und gerade bei einer relativ unspezifischen Symptomatik wie Kopfschmerzen ist die klinische Relevanz hier sicherlich infrage zu stellen.

Wir haben mit den Stellungnahmen nun für beide Studien die 96-Wochen-Daten komplett vorlegen können, und es zeigt sich schlussendlich, wie nach der Pharmakokinetik und nach den Sicherheitsprofilen zu erwarten, außer bei Niere und Knochen kein Unterschied. Um hier noch einmal kurz auf die Unterstellung einzugehen, wir hätten hier bewusst und selektiv Daten zurückgehalten: Da zeigen sich nicht nur keine Nachteile, sondern ganz unterschiedliche Vorteile in verschiedenen Preferred Terms, aus denen wir aber auch keinen Zusatznutzen abgeleitet haben. – Soweit dazu.

Dann würde ich abschließend noch gerne kurz auf die Definition der Teilpopulationen der nichtvorbehandelten und vorbehandelten Patienten eingehen. Die Definition, die wir gewählt haben, weicht tatsächlich von der Festlegung des G-BA ab, aber mit medizinischem Grund. Vor allem ist wichtig: Am Ende ist diese Abweichung tatsächlich nicht ergebnisrelevant. Strittig sind hier die Patienten, die mit Interferon vorbehandelt wurden. Der G-BA betrachtet die Patienten als therapieerfahren; wir betrachten die Patienten als therapienaiv. Warum? Anders als die oralen HBV-Produkte wirken die Interferone rein immunmodulatorisch, das heißt, da findet nicht wirklich eine Interaktion in irgendeiner Form mit dem Virus statt. Schlussendlich, wenn man so will, ist das Virus auch nach Interferontherapie noch immer therapienaiv. Insofern haben wir die Interferonvorbehandelten tatsächlich in die nichtvorbehandelte Population stratifiziert, was auch der Stratifizierung in den klinischen Studien entspricht.

Vor allem aber ist wichtig: Interferon wird kaum mehr eingesetzt; das zeigt sich auch in den Studien. Da wurden nämlich von den nichtvorbehandelten Patienten gerade ungefähr 6 Prozent tatsächlich mit Interferon vorbehandelt. Das ist weit unter dieser 20-Prozent-Grenze, die abweichungstechnisch erlaubt ist, und insofern haben diese 6 Prozent Vorbehandlung keinen Einfluss auf das Ergebnis. Bei den Daten zu den vorbehandelten Patienten kratzt es tatsächlich in dem einen oder anderen Arm an den 20 Prozent; aber die waren ja nach Auffassung des IQWiG sowieso nicht nutzenbewertungsrelevant, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Daher auch die Aussage: Am Ende macht es keinen Unterschied. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Wieseler: Herr Kandlbinder, Sie sprechen hier von einer vermeintlichen Unvollständigkeit. Das ist für mich überhaupt nicht nachvollziehbar. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen, die Tabellen, in denen Sie standardmäßig unerwünschte Ereignisse der Studie nach SOC und Preferred Term auswerten, sind objektiv unvollständig. Wir haben Ihnen ein Beispiel im Bericht vorgelegt, das war eine Tabelle, die für diese Konstellation 38 Seiten umfasst, und Sie haben 3 vorgelegt; das ist unvollständig. Sie haben ja nach Ihren Worten jetzt den vollständigen Tabellensatz vorgelegt. Wir sehen, welchen Umfang diese Unvollständigkeit hat, im Dossier waren etwa 300 Seiten Tabellen enthalten, jetzt haben Sie mehr als 1.600 Seiten; das heißt, Sie haben lediglich 20 Prozent der Tabellen für die Auswertungen vorgelegt. Das würde ich als unvollständig bezeichnen. Sie haben jetzt auch mehrmals angebracht, dass, egal auf welche Daten man draufschaut, immer das Gleiche herauskommt. Das mag ja sein, aber das müssten wir überprüfen. Der Charme der evidenzbasierten Medizin ist ja, dass wir uns nicht auf Behauptungen und irgendwelche Vermutungen beziehen, sondern

dass wir gemeinsam auf Daten schauen und dann diskutieren, was diese Daten uns sagen. Das können wir natürlich nur, wenn Sie die Daten auch vorlegen, und Sie haben die Daten nicht vorgelegt. Es mag sein, wie Sie hier vorbringen, dass die Auswahl Ihrer Sicherheitspunkte sinnvoll ist; sie ist aber auf keinen Fall nachvollziehbar für uns, wenn wir die Daten nicht haben, und damit sind die Daten auch nicht ausreichend; da besteht für mich überhaupt kein Zweifel: Ich kann daher Ihr Unverständnis selbst wiederum überhaupt nicht verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu Stellung nehmen? – Frau Dransfeld, bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Zum einen ist es so, dass Ihnen die klinischen Studienberichte natürlich vollständig vorgelegen haben, und aus den klinischen Studienberichten allein ist ja schon sehr klar ersichtlich – da wurde auf SOC-Ebene ausgewertet, die häufigsten PTs sind ausgewertet, nicht nach einzelnen Teilpopulationen, das ist richtig –, aber da zeigt sich schon deutlich, dass hier keine Unterschiede sind. Noch einmal die UE-Auswahl: Ich glaube, es muss schlichtweg eine Auswahl getroffen werden. Das IQWiG hat andere Selektionskriterien, als wir sie jetzt hier vorgebracht haben, das hat aber nichts mit Unvollständigkeit zu tun, sondern Sie werten ja auch nur bestimmte Endpunkte aus, und Ihre Selektionskriterien sind andere. Schlussendlich ist, glaube ich, jede Auswahlmethodik in irgendeiner Form angreifbar, es sei denn, man wollte jede SOC, jeden Preferred Term, und dann hätte man, glaube ich, ein 5.000-Seiten-Dossier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler. – Und dann beenden wir die Diskussion über die Vollständigkeit.

Frau Dr. Wieseler: Okay. – Es ist richtig, dass der Studienbericht im Dossier vorliegt; das ist die Gesamtpopulation, nicht die Teilpopulation, die wir auswerten wollen, die auch Sie auswerten wollen. Es ist ein absoluter Standard, die Daten nach SOC und Preferred Term auszuwerten und genau diese Daten dann zu sichten, um – nach welchen Kriterien auch immer – zu einer Auswahl zu kommen. Diese Auswahl kann man dann diskutieren, die kann man aber nicht diskutieren, wenn Sie nur Teile dieser Tabellen vorlegen. Sie machen eine Auswahl und geben uns und auch dem Ausschuss nicht die Möglichkeit, Ihre Auswahl zu überprüfen. Wir müssen das glauben; Glauben gehört nicht zur Methodik der evidenzbasierten Medizin. Wir haben keine Möglichkeit, die Bewertung vorzunehmen, wenn Sie hier nicht die vollständigen Tabellen vorlegen. Das ist auch keine unbillige Härte, das ist eine absolute Standardauswertung; die haben Sie ja, wie gesagt, für den Studienbericht auch vorgelegt. Sie hätten also ausschließlich hier die vollständige Standardauswertung vorlegen müssen, und dann hätten wir Ihre Auswahl bewerten können. So können wir das nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Nun haben wir die Standpunkte ausgetauscht. Damit kommen wir zu den Fragestellungen, die ich eingangs erwähnt habe: Sie haben dargestellt, dass Interferonvorbehandlung für Sie kein relevantes Kriterium mehr sei, weil das eben nur eine ganz kleine Patientenpopulation betrifft, da uns zum zweiten Mal für heute das Methodenpapier des IQWiG um die 20-Prozent-Grenze begegnet, sodass Sie sagen: Die kann man dann außen vorlassen. Für mich ist die Frage, die sich stellt: Die Studien zum Vergleich von TDF und TAF sind ja als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert. Dadurch wird eigentlich von vornherein vorbestimmt, dass nur bessere Verträglichkeit, nicht aber bessere Wirksamkeit belegt werden kann – das kann ja nicht sein in der Nichtunterlegenheitsstudie –, und ein Zusatznutzen theoretisch daraus ableitbar wäre, während die Fragestellung, die für uns, glaube ich, die interessante ist oder noch wesentlich interessanter als der Aspekt, ob unerwünschte Ereignisse verringert werden, lautet: Hat TAF einen Zusatznutzen bezüglich der Endpunkteentwicklung einer Niereninsuffizienz und Frakturrate bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen bzw. Osteoporose? Da stehen wir ja relativ blank da. Da ist für mich eben jetzt wirklich der Punkt: Reicht da überhaupt die Konzeption einer Nichtunterlegenheitsstudie

aus mit den Limitationen, die wir jetzt hier haben, mit den bislang jedenfalls aus unserer Sicht – insofern steht das IQWiG da gar nicht allein – unvollständigen Datensätzen? Reicht das, um auf dieser Basis eine Bewertung vornehmen zu können? Darüber sollten wir ja vielleicht noch einmal sprechen. – Herr Dr. Rodewyk, Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Eine Frage an Herrn Christensen: Wenn ich eine HIV-Therapie mache, ist das ja eine lebenslange Therapie. Wenn ich dabei eine Therapie mache, die eine Osteoporose anschubsen könnte, kann das ein Problem machen. Eine Therapie, die ich bei einer Hepatitis B über sechs bis zwölf Monate mache, selbst wenn es eine Osteoporose machen würde, würde normalerweise nach Ende der Therapie bei den doch relativ in der Regel etwas jüngeren Leuten kein großes Problem darstellen. Oder sehe ich das falsch?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Ja, Sie sehen das falsch, und zwar nicht inhaltlich, sondern es ist einfach so, dass auch eine Therapie eines Patienten mit einer chronischen Hepatitis B mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga meistens eine lebenslange Therapie ist. Das muss man auch einmal ganz klar sagen. Auch zum Unterschied zur Wirksamkeit von Peginterferon – das kam ja gerade schon auf – – Es ist miteinander nicht vergleichbar. Das eine ist Peginterferon-Immunmodulation zeitlich begrenzt mit den Nachteilen, die wir kennen, was Nebenwirkungen angeht. Dazu kommt, dass es viele Patienten gibt, die nicht ansprechen. Nukleosid-, Nukleotid-Analoga-Therapien, eben mit TDF, TAF, Entecavir und anderen, bedeuten, dass Sie im Grunde genommen nur die Virusvermehrung supprimieren. Das führt dazu: dauerhaft. Das ist das Ziel der Behandlung. Das führt oft dazu, dass die Leber gesundet, die vielleicht schon Narbengewebe und/oder eben auch Entzündungen in sich trägt. Das Risiko für Leberkrebs sinkt, aber wenn Sie das Medikament wieder wegnehmen, sind die Viren natürlich nicht weg. Das heißt: Sie haben sofort wieder einen Rebound, eine nachweisbare Virämie. Die wenigsten Patienten schaffen es, unter einer solchen Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga im Hintergrund gewissermaßen auch immunologisch etwas gegen das Virus so zu tun, dass sie dann auch nach Absetzen der Medikation das Virus kontrollieren; das gelingt leider sehr selten. Es sind Behandlungen über Jahre und Jahrzehnte, und dann spielen natürlich auch Niere und Knochen eine Rolle.

Herr Lack: Sechs bis zwölf Monate ist eigentlich laut Fachinfo die Dauer der Anwendung. Wenn es über zwei Jahre angewendet werden muss, das kommt zwar auch vor: Wie viele Patienten haben nach sechs bis zwölf Monaten einen Therapieerfolg?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Es gibt keine Patienten, die nach sechs oder zwölf Monaten in der Lage sind, ohne das Medikament auszukommen; das kommt einfach nicht vor. Es sind, wie schon gesagt, jahrelange, jahrzehntelange, wahrscheinlich für die Mehrheit der Patienten lebenslange Behandlungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme auch geschrieben, dass man frühestens nach vier Jahren einmal darüber nachdenken könnte.

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Ich glaube, man muss mit der Terminologie ganz vorsichtig sein. Hepatitis B ist durchaus komplex, und es bedeutet, dass es – ich sprach es ja schon an – einige wenige Patienten gibt, die es tatsächlich unter so einer Behandlung mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga schaffen, gewissermaßen eine immunologische Kontrolle zu erreichen. Man sieht es daran, dass sich bestimmte Seromarker im Blut, bestimmte Antikörperkonstellationen ändern. In diesem Fall ist es tatsächlich möglich, bei diesen Patienten nach einer weiteren Wartezeit von sechs bis zwölf Monaten einen Auslassversuch zu machen, aber es sind die wenigsten Patienten. Es geht dabei nicht um die Therapiedauer, die vorher gelaufen ist, sondern es geht darum, dass Patienten mit einer immunologischen Kontrolle unter Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga nach sechs bis zwölf Monaten Wartezeit in dieser Situation einen Auslassversuch starten können. Das sind die wenigsten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen?

Herr Müller: Vielleicht doch noch einmal die Rückfrage: Wie ist denn die Datenlage bei diesen Patienten zu den harten Endpunkten: Frakturrate, Niereninsuffizienz oder gerade der Niereninsuffizienz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich würde auch die Frakturrate nehmen. Weil Herr Rodewyk versucht hat, untechnisch gesprochen, das wegzudiskutieren, indem er gesagt hat, die nehmen das Zeug nur ein halbes Jahr, und dann ist das ja nicht so schlimm. Nachdem, was Herr Christensen sagt, ist das ja hoch relevant. Deshalb die Frage: Gibt es dazu Daten und wenn ja, wie sehen die aus, Frau Dransfeld?

Frau Dransfeld (Gilead): Dazu gibt es leider keine Daten. Die Antwort liegt in dem, was Herr Christensen gerade gesagt hat, nämlich jahre- oder jahrzehntelange Therapie. Wir sprechen hier über Studien, die dauern – jetzt haben wir den 96-Wochen-Datenschnitt vorgelegt, der ist schlichtweg zu kurz. Insofern ist die Antwort auf Ihre Frage: Bei den harten klinischen Endpunkten wie Frakturaten, Niereninsuffizienz sieht man hier tatsächlich noch nichts, und das ist das, was einleitend gesagt wurde, das sind die gängigen Surrogatparameter, die aber hier schlichtweg nicht als harter klinischer Endpunkt durchgehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis heute aber, nach 96 Wochen: keine Signifikanz?

Frau Dransfeld (Gilead): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wen haben wir noch? – Keiner mehr? – Herr Lack.

Herr Lack: Jetzt möchte ich doch noch einmal zur Fachinformation fragen: Also, mit der Dosierung, der Art und die Dauer der Anwendung – –, auch wenn Herr Christensen sagt: jahrelange Gabe. Wie kommt es zu dieser Äußerung in der Fachinformation, mindestens sechs bis zwölf Monate zu geben? Da muss es doch Hinweise dazu geben, dass Patienten nach sechs bis zwölf Monaten offensichtlich davon lassen können, weil das bei Dauer der Anwendung drinsteht. Wie hoch ist dieser Anteil? Herr Christensen sagt: gar keiner. Wie sind Ihre Daten nach sechs bis zwölf Monaten? – – Wie ist die durchschnittliche Behandlungsdauer, weil Sie sagen „jahrzehntelang“? Wie kommt es zu dieser Äußerung in der Fachinformation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hüging.

Frau Dr. Hüging (Gilead): Nur noch einmal zur Klarstellung: Es geht hier tatsächlich nicht um eine direkte Dauer der Anwendung an sich, sondern die Dauer der Anwendung nach Serokonversion unter Therapie, und das sind letztlich zwei verschiedene Geschichten. Da sind auch mittlerweile die Leitlinien sehr vorsichtig, was diesen Therapiestopp zum Teil betrifft. Sie sagen, man muss danach die Patienten noch nachverfolgen, um sicher zu sein, dass man wirklich mit der Therapie aufhören kann, und danach die Patienten erst noch eng nachbeobachten, um eben sicher zu sein, dass es nicht wieder zum Aufflammen der Infektion kommt. Letztlich ist es tatsächlich eine Kann-Empfehlung, die auch in den Leitlinien relativ vorsichtig formuliert ist.

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

Herr Dr. Heckemann: Wir haben einmal die Frage: In wie viel Prozent der Fälle kommt es denn zu der Serokonversion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen oder Frau Hüging? Also AkdÄ sagt 5 Prozent, ja?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Genau. Das ist, glaube ich, ein Prozentsatz, der das schon ganz gut wiedergibt. Wie gesagt: Hepatitis B ist leider sehr kompliziert, und es gibt leider eben auch Patienten mit unterschiedlicher Reaktion auf so eine Hepatitis-B-Infektion. Diese spezielle Patientengruppe, die Sie gerade ansprechen – das sind Patienten, die nennen wir HBe-antigen-positive Patienten –, sie haben also einen ganz bestimmten Seromarker im Blut. Wenn Sie diese Patienten behandeln, gibt es eben einen kleinen Teil – Sie sprachen es gerade schon an –, die nach einer gewissen Zeit – das sind nach einem Jahr wahrscheinlich weniger als 10 Prozent – es eben tatsächlich schaffen, dieses HBe-Antigen, diesen Seromarker, praktisch zu verlieren. Das ist ein Zeichen für eine möglicherweise immunologische Kontrolle. Man behandelt sechs bis zwölf Monate – das ist das, was Sie noch einmal in der Fachinformation angesprochen haben – nur diese spezielle Patientengruppe weiter und kann dann unter Umständen einen Auslassversuch machen. Leider ist es so, dass dieser Auslassversuch wiederum bei vielen Patienten misslingt, diese immunologische Kontrolle also dann noch nicht einmal dauerhaft ist. Wie gesagt: Das Thema ist komplex. Ich hoffe, ich habe es ausreichend dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Dazu hätte ich noch einmal eine Rückfrage: Wie selektieren Sie dann die Patienten, die Sie jetzt für die Interferontherapie, wo die Konversionsdaten ja deutlich höher sind, für diese Nukleosid- oder Nukleotidtherapie wählen?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Das ist der Vorteil oder der Nachteil, wenn man der einzige Vertreter der Fachgruppen ist. Beim Interferon ist es so, dass es bei Patienten mit bestimmten Charakteristika höhere Chancen hat, dass es wirksam ist. Das sind Patienten mit einer niedrigen Virusmenge und das sind Patienten mit erhöhten Transaminasen; diese erhöhten Leberwerte deuten gewissermaßen schon eine immunologische Bereitschaft des Patienten an, vielleicht auf so einen Immunmodulator wie Interferon auch reagieren zu können. Das ist eine Patientengruppe, die davon unter Umständen profitiert. Wir besprechen das mit den Patienten und besprechen auch Vor- und Nachteile: Auf der einen Seite eine gut verträgliche Behandlung mit einer Tablette einmal am Tag, die aber jahre- oder lebenslang läuft und auf der anderen Seite eben die nebenwirkungsreiche Behandlung mit Interferon. Wenn Patienten diese Kriterien nicht erfüllen – es gibt Patienten mit hohen Virusmengen und normalen Leberenzymen –, die haben so eine geringe Chance, auf Interferon anzusprechen, dass man das nicht macht. Die Kriterien sind in den Leitlinien auch ganz gut beschrieben, und auch in der neuen Hepatitis-B-Leitlinie wird das Interferon weiterhin auch auftauchen, und dort wird es heißen, dass man eben einen Einsatz prüfen sollte, ob das unter diesen Kriterien, die ich gerade genannt habe, möglich ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Dr. Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Wie groß ist denn der Anteil der Patienten, die Ihrer klinischen Einschätzung nach potenziell für Interferontherapien infrage kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Dieser Anteil ist insbesondere dann gering, wenn man die Nebenwirkungen ins Spiel bringt. Noch einmal: Der Patient muss mitentscheiden; es sind oft Patienten, die auch arbeiten, einen Job haben, und die sich nicht leisten können, eben aufgrund von Nebenwirkungen einer solchen Behandlung auszufallen. Der Prozentsatz ist also extrem gering. Es ist schwierig, Ihnen da jetzt was Konkretes zu sagen, aber das sind deutschlandweit wirklich wenige Patienten, die da infrage kommen. Es gab in der Vergangenheit viele Studien, die ja auch gemacht worden sind, wo Interferon vor Nukleosid-Analoga oder zusammen mit ihnen oder nachher gegeben worden ist.

Das ist immer sehr schwierig gewesen, diese Studien überhaupt zu rekrutieren, weil Sie einfach keine Patienten finden, die da teilnehmen wollen. Das muss man so deutlich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine. – Dann können Sie noch einmal, wenn Sie möchten, kurz zusammenfassen. – Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead): Ich bin froh, dass wir uns relativ schnell von den Kritiken am Dossier und der Nutzenbewertung wegbewegt haben und uns dem Thema jetzt aus einer Versorgungssituation heraus genähert haben. TAF ist seit knapp zehn Jahren die erste Innovation in diesem Indikationsbereich, wie schon eingangs erwähnt. Insbesondere vor dem Hintergrund des verbesserten Sicherheitsprofils wird es eine wichtige neue Behandlungsoption in diesem Indikationsbereich darstellen. Wir möchten den G-BA deshalb bitten, seine Entscheidung zum Zusatznutzen, insbesondere auch vor dem Hintergrund der heutigen Diskussion, zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das machen wir immer, sonst bräuchten wir keine Anhörung zu machen. Insofern ist das, auch wenn Frau Wieseler eben in ja doch fast seltenem Liebreiz, wobei mir nicht zusteht, den Liebreiz von Frau Wieseler zu beschreiben, vom Charme der evidenzbasierten Medizin gesprochen hat – das ist ja fast schon lyrisch-episch –, wir machen das nicht nur, weil wir dem Charme der evidenzbasierten Medizin hier frönen wollen, sondern weil wir daraus auch für die Bewertung etwas sagen wollen; wir werden das einzubeziehen haben. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Ende der Anhörung: 15.08 Uhr