

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2018
von 15.50 Uhr bis 16.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Lohmann
Frau Dr. Scholz

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

Frau Dransfeld
Frau Dr. Hüging
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Rettelbach
Frau Tübben

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes niedergelassener Gastroenterologen (bng):**

Herr Dr. Simon

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

Herr Dr. Christensen

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Schott

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen. Entschuldigung zunächst einmal für die Verspätung; aber Ihre Anhörung ist jetzt schon die fünfte für heute, und es hat sich alles ein wenig hingezogen. Die mündliche Anhörung betrifft die Kombination Vosevi zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen, §-35a-Verfahren. Wir befinden uns im Stadium der mündlichen Anhörung. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2017, zu der Sie auch Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst wie im letzten Jahr die Anwesenheit feststellen, damit wir das entsprechend im Protokoll vermerken können. Pharmazeutischer Unternehmer ist hier Gilead. Für Gilead müsste Frau Dransfeld, die gesehen wurde, anwesend sein, dann Frau Dr. Hüging, Herr Kandlbinder und Herr Nowotsch – jawohl, sie sind auch da. Für AbbVie müssten Frau Dr. Lohmann und Frau Dr. Scholz da sein – ja –, dann Herr Dr. Simon für den Bundesverband niedergelassener Gastroenterologen – jawohl –, dann Herr Dr. Christensen, ebenfalls bekannt, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter – jawohl –, und Herr Professor Dr. Schott für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist auch da, jawohl. Ferner sind noch Frau Rettelbach und Frau Tübben für MSD SHARP & DOHME anwesend und schließlich Herr Rasch und Herr Werner für den vfa, die heute das volle Programm miterleben dürfen. Ich begrüße Sie nochmals ganz herzlich.

Ich weise zunächst wie üblich auf Folgendes hin: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte ich Sie, jeweils Namen, entsendendes Unternehmen bzw. entsendende Institution zu nennen und das Mikrofon zu benutzen. Ich werde dann dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einführenden Bemerkungen geben.

Uns würden zwei, drei Fragen interessieren – Sie kennen das schon –, die ich vorweg adressiere. Wenn Sie sie nicht freiwillig beantworten, werde ich so lange nachhaken, bis Sie sie beantwortet haben. Zum Allgemeinen: Ist die Aufteilung in die unterschiedlichen Patientengruppen nach Genotypen weiterhin noch sinnvoll? Wir haben da in der letzten Zeit doch eine relativ dramatische Entwicklung durchlebt, und da muss man sich ab und zu einmal vergewissern. Das richtet sich eher an die Fachleute aus den Fachgesellschaften.

Dann steht die Frage: Wurde der Vergleich für DAA-vorbehandelte Patienten mit der Auswahl von Sofosbuvir/Velpatasvir als patientenindividuelle Therapie adäquat ausgewählt? Dann sollte die Frage angesprochen werden, inwieweit aufgrund der fehlenden Marktverfügbarkeit der Ombitasvir-Kombination möglicherweise die Diskussion einer Anpassung der ZVT für Genotypen 1 und 4 erforderlich ist, auch wieder eine Frage an die Kliniker. Ferner interessiert die Relevanz der Möglichkeit des Verzichtes auf Ribavirin-Therapieoptionen. Eine Fragestellung, die wir auch immer wieder diskutieren müssen, betrifft die Relevanz des Risikos einer Hepatitis-B-Reaktivierung. Die EMA hat das hier als „Important Risk“ identifiziert, obwohl es auch schon vor diesem Announcement der EMA gewisse Hinweise gab, dass es hier Probleme geben könnte. Schließlich geht es um die Relevanz der unerwünschten Ereignisse Diarrhö und Übelkeit in der Gruppe Genotyp 3 mit Zirrhose. Das sind ein paar Sachen, die wir jedenfalls diskutieren. – Wer möchte für den pU beginnen? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir starten, möchte ich gern das Gilead-Team für die nun folgenden beiden Anhörungen vorstellen; wir sind ja gleich danach noch einmal mit Harvoni dabei. Zu meiner Linken sitzt Herr Carsten

Nowotsch, Geschäftsführer von Gilead Sciences Deutschland, zu meiner Rechten Frau Sabine Dransfeld, zuständig für den Bereich Market Access in HIV- und Lebererkrankungen. Daneben sitzt Frau Dr. Kathrin Hüging, zuständig für den Bereich Medizin und dort im Bereich der Lebererkrankungen beschäftigt. Ich selbst bin für Market Access für Gilead Deutschland zuständig.

Wir sind heute hier, um über das Thema Hepatitis C zu sprechen. Heute ist erneut ein historisches Datum in diesem Indikationsgebiet: In 2014 waren wir erstmals mit dem Produkt Sovaldi hier, das damals eine Revolution einleitete, und heute sind wir mit Vosevi hier. Vosevi ist tatsächlich das letzte Neupräparat für die Therapie der Hepatitis C. Somit ist es wirklich unglaublich, was innerhalb von vier Jahren in diesem Indikationsgebiet erreicht worden ist.

Vosevi ist eine Dreifachkombination aus den direkt wirkenden antiviralen Substanzen Sofosbuvir und Velpatasvir. Diese beiden Wirkstoffe kennen Sie bereits aus dem Produkt Epclusa, das unser letztes Produkt war, das wir hier in Bezug auf Hepatitis C besprochen haben. Die dritte, neue Substanz ist das Voxilaprevir. Das Produkt wurde primär für Patienten entwickelt, die bereits mit direkt wirkenden antiviralen Mitteln vorbehandelt sind und nicht geheilt wurden. Genau in dieser Population besteht heute noch ein erheblicher therapeutischer Bedarf. Aber natürlich ist Vosevi auch für die DAA-naiven Patienten, also die nicht-vorbehandelten Patienten, zugelassen. Insofern möchte ich zur besseren Abgrenzung des Produktnutzens zuerst kurz auf die Patientenpopulation der naiven Patienten eingehen.

Insgesamt kann man sagen, dass der therapeutische Bedarf in dieser Population komplett gedeckt ist. Mit den heute zur Verfügung stehenden Arzneimitteln kann im Grunde jeder DAA-naive Patient in einer kurzen und sehr verträglichen Interferon- und Ribavirin-freien Behandlung geheilt werden. Vosevi ist für die DAA-naiven Patienten sicherlich nicht die Therapie der ersten Wahl – ich komme gleich noch darauf, warum –, stellt aber für den einen oder anderen Patienten womöglich eine sehr gute Option dar, ergänzt somit schlichtweg das bestehende Portfolio.

In den Zulassungsstudien haben wir Vosevi, bestehend eben aus den drei Wirkstoffen Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir, mit Epclusa, das aus Sofosbuvir und Velpatasvir besteht, verglichen. Dabei zeigen sich natürlich erwartungsgemäß Nebenwirkungen des Protease-Inhibitors Voxilaprevir. Diese Nebenwirkungen werden bei solchen Wirkstoffen erwartet, und sie sind immer gastrointestinal. Der Unterschied zwischen Vosevi und Epclusa war tatsächlich nur in einer Population signifikant, und zwar bei GT-3-Zirrhose-Patienten. Allerdings stellt sich die Frage, wie patientenrelevant diese Ereignisse sind: Bei den unerwünschten Ereignissen waren 95 Prozent der Ereignisse über alle Studien Grad 1, und kein einziger Patient hat die Therapie aufgrund dieser Nebenwirkungen abgebrochen. Das spricht natürlich dann auch dafür, dass sie nicht als so schwerwiegend empfunden werden. Auch in der klinischen Praxis bestätigt sich, dass gastrointestinale Nebenwirkungen unter Vosevi zwar auftreten können, diese aber weder den Patienten noch die Therapie tatsächlich beeinträchtigen. Insofern sehen wir hier unserer Auffassung nach kein patientenrelevantes Ergebnis. Vosevi hat bei den DAA-naiven Patienten sicherlich keinen Zusatznutzen – ihn haben wir auch gar nicht beantragt –, aber es hat auch keinen geringeren Nutzen.

Jetzt möchte ich auf die viel wichtigere Population eingehen; hierfür ist das Produkt Vosevi eigentlich auch entwickelt worden: Wir reden über die DAA-vorbehandelten Patienten, also diejenigen Patienten, die mit einer DAA-Therapie nicht geheilt werden konnten. Für diese Patienten wurde Vosevi entwickelt, und zwar deshalb, weil die einzige therapeutische Lücke, die es in der Hepatitis-C-Therapie bislang noch gab, die Re-Therapie genau dieser Patienten war. Für die meisten von ihnen gab es bis zur Einführung von Vosevi keine gut untersuchte und zugelassene Therapie. Genau in dieser Population werden mit Vosevi nun Heilungsraten von bis zu 100 Prozent erreicht, und dies insgesamt bei gu-

ter Verträglichkeit, ohne Ribavirin, über nur zwölf Wochen Therapiedauer. Vosevi schließt also eine wichtige therapeutische Lücke und deckt einen erheblichen therapeutischen Bedarf. Vor diesem Hintergrund sehen wir, auch wenn formal keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, einen Zusatznutzen durch die nun mögliche Heilung als gerechtfertigt an. – Wenn Sie erlauben, würde ich jetzt gerne an Frau Dransfeld übergeben, die zu diesem Aspekt noch weitere Ausführungen macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielen Dank. – Wie von Herrn Kandlbinder gerade angekündigt, werde ich mich jetzt etwas ausführlicher der Population der DAA-vorbehandelten Patienten widmen, um die es hierbei vor allem geht. Anfangen möchte ich gerne mit der Definition von „DAA-vorbehandelt“; denn DAA-vorbehandelt ist nicht gleich DAA-vorbehandelt. Wichtig ist, dass die Art der Vorbehandlung die Art der Re-Therapie determiniert. Das heißt, es gibt je nach Vortherapie ganz unterschiedliche DAA-vorbehandelte Patienten, die dann auch ganz anders behandelt werden müssen. Daher ginge ich gern darauf ein, für welche DAA-vorbehandelten Patienten wir hier im Kontext von SOF/VEL/VOX, also Vosevi, von einem Zusatznutzen sprechen.

Ganz grundsätzlich gibt es bei den DAA drei Kombinationen aus drei Substanzklassen, die verschieden kombiniert werden können. Das sind zum Ersten die NS5B-Inhibitoren; das ist eigentlich primär das Sofosbuvir. Zum Zweiten gibt es Protease-Inhibitoren, und zum Dritten gibt es NS5A-Inhibitoren. Sie greifen jeweils an unterschiedliche Enzyme an. Grundsätzlich ist jede Kombination aus diesen drei Substanzklassen möglich. In der Initialtherapie primär eingesetzt wird entweder Sofosbuvir mit einem NS5A-Inhibitor oder ein NS5A-Inhibitor mit einem Protease-Hemmer.

Tatsächlich klinisch problematisch sind diejenigen Patienten, die in ihrer Vortherapie einen NS5A-Inhibitor hatten und bei denen dieser Inhibitor nicht funktioniert hat. Warum ist das so? Patienten, die entweder Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Interferon oder was auch immer oder eben Sofosbuvir und einen Protease-Hemmer bekommen haben, sind relativ einfach und gut zu behandeln. Sie können nämlich einfach mit Sofosbuvir wiederbehandelt werden, und dann wechselt man bei dem Partner die Substanzklasse und geht von einer Protease auf NS5A. Das ist die Studie, die Sie auch angesprochen haben, die wir vorgelegt haben, wobei das SOF/VEL/VOX gegen das SOF/VEL untersucht wurde und eben beide Therapiekombinationen sehr gut funktionieren. Warum ist das so? Ganz grundsätzlich: Resistenzen gegen Sofosbuvir sind selten und haben eine relativ kurze Halbwertszeit, sodass die Re-Therapie davon schlichtweg nicht beeinträchtigt wird, und beim Partner wird, wie gesagt, einfach die Substanzklasse gewechselt.

Das Ganze steht auch wirklich im Einklang mit der Zulassung und mit den Leitlinienempfehlungen. Das heißt, wenn ein Patient zwar DAA-vorbehandelt ist, aber noch keinen NS5A-Inhibitor in der Vortherapie hatte, dann ist das klinisch relativ unproblematisch: Da gibt es SOF/VEL/VOX als gute Option, da gibt es aber eben auch, genau wie bei den DAA-naiven Patienten, viele andere gute Optionen, die eingesetzt werden können. Hier hat SOF/VEL/VOX klinisch sicherlich einen Nutzen, aber sicherlich keinen Zusatznutzen gegenüber den verfügbaren Alternativen.

Klinisch problematisch sind, wie gesagt, die Patienten nach Vortherapie mit NS5A-Inhibitor. Die Resistenzen, die unter NS5A selektiert werden, persistieren oft über Jahre und beeinträchtigen die Wirksamkeit der gesamten Klasse. NS5A-Inhibitoren sind weitgehend kreuzresistent, sodass eine Re-Therapie im Grunde mit der ganzen Substanzklasse ausgeschlossen ist. Die Re-Therapie ist ebenso wenig empfohlen in den Leitlinien; genauso wenig ist sie auch zugelassen. Nun ist aber gerade diese Population der NS5A-vorbehandelten Patienten in der klinischen Praxis extrem relevant, weil, wie

schon gesagt, die meisten oder im Grunde alle empfohlenen Initialtherapien den NS5A-Inhibitor enthalten. Genau für diese therapeutische Lücke, wofür es bis anhin nichts gut Untersuchtes und kaum etwas Zugelassenes gab, wurde SOF/VEL/VOX entwickelt, und da wirkt es hervorragend.

Vor Verfügbarkeit von SOF/VEL/VOX war tatsächlich die einzige überhaupt zugelassene Option für diese Patientenpopulation der NS5A-Vorbehandelten die Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir und Ribavirin über 24 Wochen. Deswegen spiegelt diese Therapiekombination unserer Auffassung nach für diese Teilpopulation der NS5A-Vorbehandelten auch die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat wider.

Das Problem dabei ist, dass die Zulassung von SOF/VEL plus Ribavirin über 24 Wochen nicht auf klinischen Daten beruht, sondern da Daten extrapoliert wurden. Dies geschah zum einen von Patienten mit Baseline-Resistenzen; zum anderen kam dabei das In-Vitro-Resistenz-Profil von Velpatasvir ins Spiel. Auf Basis dessen hat die EMA dann gesagt, aus der therapeutischen Not geboren: Das lassen wir für diese Patientenpopulation zu. Aber wie gesagt, die Zulassung ist rein empirisch und beruht nicht auf klinischen Daten. Sie ist entsprechend auf Patienten mit einem hohen Risiko für klinische Progression beschränkt, die keine alternativen Optionen haben. Daraus ergibt sich wiederum die mit der europäischen Zulassungsbehörde abgestimmte Wahl von Placebo als Komparator: Denn was hätte man da als Komparator nehmen sollen? Zu SOF/VEL/RBV über 24 Wochen gibt es keine Daten. Man vergleicht da also am Ende zwei experimentelle Therapien.

Das heißt, rein formal liegen in dieser Population keine nutzenbewertungsrelevanten Daten gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie „individuelle antivirale Therapie“ vor. Allerdings sehen wir vor dem von mir gerade beschriebenen Hintergrund in dieser Teilpopulation der NS5A-vorbehandelten Patienten eine ganz spezielle Konstellation. Die Erhebung von wirklich nutzenbewertungsrelevanten Daten war aufgrund der Zulassungssituation in dieser Population nicht möglich. Nun kann man generell einen Therapievergleich machen bzw., weil der Begriff Therapievergleich nicht ganz richtig ist, zwei Therapien in dieser Population gegenüberstellen, nämlich auf der einen Seite Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir über zwölf Wochen und auf der anderen Seite Sofosbuvir/Velpatasvir/Ribavirin über 24 Wochen, und sieht da direkt Folgendes: Man kann mit SOF/VEL/VOX schon einmal die Therapiezeit halbieren, und vor allen Dingen – Sie hatten es in der Einleitung angesprochen – geht es ohne Ribavirin.

Völlig unabhängig von der gesamten Datenlage füllt SOF/VEL/VOX unserer Auffassung nach hier jedoch eine eindeutig bestehende Lücke. Diese NS5A-vorbehandelten Patienten sind eine Population, für die es nichts gut Untersuchtes gab, es gab nichts auf Basis von Evidenz Zugelassenes, und genau für diese Patienten bietet SOF/VEL/VOX im Grunde per se aufgrund seiner Existenz einen Zusatznutzen, der für die betroffenen Patienten, die vorher nicht geheilt werden konnten, hoch relevant ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war es dann, zusammenfassend? – Herzlichen Dank für diese Einführung.

An dieser Stelle will ich, weil die AkdÄ nicht mehr vertreten ist, nur sagen, dass das, was Sie am Schluss gesagt haben, Frau Dransfeld, ohne dass die AkdÄ in ihrer Stellungnahme daraus einen Zusatznutzen ableitet, aber auch ein wesentliches Argument war. Zusammenfassend kann man sagen, dass die AkdÄ sagt, SOF/VEL/VOX könnte bei einzelnen DAA-erfahrenen Patienten eine sinnvolle Therapieoption sein; eine kürzere Therapiedauer oder/und der Verzicht auf Ribavirin als Kombinationspartner kann ein Vorteil sein. Das war ja die Conclusio, die Sie gezogen haben. Ich sage es nur der Vollständigkeit halber, nur deshalb, damit das an dieser Stelle auch eingebracht ist: Man leitet da

raus jetzt wegen der Gemengelage bei den Daten, die Sie dargestellt haben, keinen Zusatznutzen ab, sieht da aber sozusagen einen gefühlten Vorteil.

Wir fangen jetzt in der Fragerunde mit Frau Wieseler an; anschließend würde ich gern die Kliniker zu dem Bereich DAA-erfahrene Patienten und zu den Fragestellungen, die wir eingangs adressiert hatten, noch einmal befragen. Ich will an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber sagen, dass die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Stellungnahme auch ausgeführt hat, dass die Daten der Patientengruppe Genotyp 3 mit Zirrhose aus ihrer Sicht, also aus Sicht der AkdÄ, zu unsicher sei, um tatsächlich daraus einen geringeren Nutzen aufgrund von Übelkeit und Diarrhö abzuleiten. – Das war das, was Sie eingangs adressiert hatten, Herr Kandlbinder. Damit haben wir das jetzt auch zu Protokoll genommen. – Jetzt Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich denke, es ist nachvollziehbar, dass in weiten Patientengruppen einfach wegen des hohen Ansprechens kaum ein Zusatznutzen nachzuweisen ist und deshalb diejenigen Patienten, die nach einer Vorbehandlung noch einer weiteren Behandlung bedürfen, tatsächlich die interessante Patientengruppe sind. Wenn wir das feststellen, dann stellt sich natürlich die Frage, wieso Ihr Studienprogramm genau für diese Patientengruppe keine vergleichenden Studien vorlegt, die uns diese Frage beantworten können. Sie haben auf Ihre Placebo-kontrollierte Studie hingewiesen; sie hilft uns natürlich hier in der Nutzenbewertung nicht weiter.

Sie beschrieben in Ihren Ausführungen zuvor die möglichen Kombinationen zwischen den verschiedenen Substanzklassen, die für diese Patienten, bevor Ihr Präparat auf den Markt gekommen ist, durchaus angewendet worden sind. Insofern sehe ich im Moment nicht, wieso Sie diese nicht als Vergleichstherapien in Ihrer Studie hätten einsetzen können, sodass wir jetzt abschätzen könnten, welchen Vorteil das neue Präparat im Vergleich zu den bereits vorhandenen Kombinationstherapien bieten würde. Sie haben die Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir und Ribavirin angesprochen und haben begründet, Sie hätten das nicht herangezogen, weil die Zulassung nicht auf Basis von klinischen Daten erfolgt sei. Also haben Sie jetzt entweder das Elend von Zulassungen auf Basis von Extrapolation beschrieben, oder Sie haben nicht die richtige Studie gemacht; beides geht nicht.

Mich lässt dieses Studienprogramm dahingehend ratlos, als wir eben jetzt tatsächlich keine vergleichenden Daten haben, um in dieser Patientenpopulation, die zweifelsohne die geeignete, die interessante Population ist, den Zusatznutzen bewerten zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld, Replik.

Frau Dransfeld (Gilead): Dann hoffe ich, ich kann die Ratlosigkeit adäquat adressieren. Das Studienprogramm besteht aus vier Studien, der POLARIS-1 bis POLARIS-4, und zwar POLARIS-1 und -4 bei den Vorbehandelten und POLARIS-2 und -3 bei den Nichtvorbehandelten; ich spreche jeweils über DAA. Wo immer möglich, haben wir das SOF/VEL/VOX mit einem adäquaten Komparator verglichen, nämlich mit SOF/VEL. Das heißt, ganz grundsätzlich lag tatsächlich immer der Fokus darauf, einen aktiven Komparator zu haben.

Jetzt komme ich noch einmal zu den NS5A-vorbehandelten Patienten: Bei ihnen gab es zum Zeitpunkt des Aufsetzens des Studienprogramms tatsächlich keine klinische Evidenz, und es gab zu diesem Zeitpunkt vor allen Dingen auch keine zugelassene Therapie. Es gibt mittlerweile Daten zu unterschiedlichen Kombinationen; aber zu dem Zeitpunkt, als das aufgesetzt wurde, gab es nichts, womit man tatsächlich ethisch adäquat hätte vergleichen können. Insofern – das findet sich auch in den entsprechenden Diskussionen mit der europäischen Zulassungsbehörde – war die einzige Option, die überhaupt als Komparator diskutiert wurde, genau diese SOF/VEL-RIBA-Kombination über 24 Wo-

chen, und auch hier ist gesagt worden: Da gibt es ebenfalls keine Daten. Das heißt, schlussendlich habe ich hier den Vergleich zwischen zwei experimentellen Therapien; insofern bleibt da im Grunde nur Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten wir schon einmal adressiert. Ja, okay. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie haben ja aber für die NS5A-Inhibitor-resistenten Patienten doch eine Studie aufgelegt bzw. ist sie noch nicht ganz abgeschlossen. Das ist diejenige Studie, die Sie auch in der schriftlichen Stellungnahme erwähnen – zum Zeitpunkt des Dossiers gab es wohl noch keine Ergebnisse –, die allerdings in Japan durchgeführt wurde, GS-US-342-3921, und in die Genotyp-1- und Genotyp-2-Patienten eingeschlossen worden sind. Sie stellen da selbst infrage, ob das aufgrund der da gewählten Ribavirin-Dosierung eine für uns heranziehbare Studie ist. Dazu habe ich jetzt eine konkrete Frage.

Ich habe Ihren Ausführungen entnommen, dass sich die Ribavirin-Dosierung an der japanischen Fachinformation orientiert, also in Japan zugelassen ist. In dieser Studie sind nur japanische Patienten behandelt worden. Als Pharmakologin stelle ich es mir so vor, dass sich eine Dosierung nach der Pharmakokinetik richtet, den pharmakogenetischen Gegebenheiten der Patienten. Da kann es auch ethnische Unterschiede geben; sie gibt es offensichtlich im Vergleich zur asiatischen Bevölkerung. Es wird wohl, auch wenn wir das jetzt nicht erkennen – vielleicht können Sie es beantworten – einen Grund geben, warum die Dosierung für die japanischen Patienten niedriger ist. Aber man kann davon ausgehen – es ist auch eine Frage an die Kliniker, ob sie Informationen dazu haben –, dass die durch die unterschiedlichen Dosierungen – egal, ob in Japan oder in Europa – erzielten Wirkstoffkonzentrationen, nämlich da, wo es wirklich angreift, dann auch dieselben sind. Das ist die eine Frage: Haben Sie dazu Informationen?

Die andere Frage lautet: Gibt es irgendwelche Informationen dazu, dass es Unterschiede bei japanischen im Vergleich zu europäischen Patienten hinsichtlich des Verlaufs der chronischen Hepatitis C, des Ansprechens auf verschiedene DAA-Therapien etc. gibt? Kann man also davon ausgehen, dass da auch pharmakodynamische Unterschiede bestehen? Vielleicht können Sie auch zu der Studie noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld fängt an; dann nehmen wir die Praktiker.

Frau Dransfeld (Gilead): Ja, das kann ich auf jeden Fall. Ich versuche es einmal ein bisschen zu sortieren. – Die Studie 3921, die Sie ansprechen, ist eine Studie, in der Sofosbuvir, Velpatasvir plus Ribavirin zum einen über zwölf Wochen und zum anderen über 24 Wochen verglichen wird, allein bei japanischen Patienten. Es ist eine japanische Zulassungsstudie; das heißt, bei dieser Studie geht es darum, Sofosbuvir/Velpatasvir/Ribavirin für die Population in Japan zuzulassen.

Nun kann man natürlich mit Fug und Recht die Frage stellen, warum dies speziell in Japan und nicht hier in Europa geschehen soll. Die Frage beantwortet sich tatsächlich aus den unterschiedlichen Spiegeln. Dazu findet sich auch im EPAR zu Vosevi ein Satz, dass die Spiegel tatsächlich bei japanischen Patienten etwas höher scheinen. Ihre Frage, warum das so ist, kann ich nicht beantworten. Auch die Ribavirin-Frage kann zumindest ich Ihnen nicht beantworten.

Auf jeden Fall ist es so, dass man überlegt hat: Wie komme ich für diese „Population in need“ schnellstmöglich zu einer adäquaten Option? Da war tatsächlich die Studie zu Sofosbuvir/Velpatasvir/Ribavirin mit der Option über 24 Wochen der schnellere Weg, den man dann für Japan gewählt hat.

Das ist parallel gelaufen, das heißt, die Daten, die wir ja jetzt auch mit der Stellungnahme eingereicht haben – – Da das parallel gelaufen ist, hätten wir für SOF/VEL/VOX da auf nichts in irgendeiner Form zurückgreifen können. – Ich hoffe, das beantwortet zumindest in Teilen die Frage. – Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mit absoluter Sicherheit nicht. Wenn Frau Wenzel-Seifert fragt, dann will sie immer mehr wissen. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte jetzt eigentlich nicht darauf hinaus, warum Sie die Daten jetzt nicht für europäische Patienten haben – ich bin sicher, danach fragt auch noch jemand anderes –; vielmehr ging eigentlich mehr um die Frage der Übertragbarkeit dieser Daten auf europäische Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danach fragen wir dann die Praktiker.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie selber haben ja da einen Zweifel in Ihrer schriftlichen Stellungnahme hinsichtlich der niedrigeren Dosierung;

(Frau Dransfeld [Gilead]: Ja!)

ich versuchte jetzt nachzuvollziehen, ob das wirklich ein Punkt ist, der die Übertragbarkeit in Zweifel stellt. Aus pharmakologischer Sicht würde ich erst einmal sagen: Wenn es nur um die Pharmakogenetik geht, müsste eine Übertragbarkeit möglich sein, wenn die Wirkstoffkonzentration vom Ribavirin – ich habe jetzt nicht von den DAAs gesprochen – mit den unterschiedlichen Dosierungen am Ende dieselbe ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld, und dann fangen wir mit Herrn Simon, Herrn Schott und Herrn Christensen an.

Frau Dransfeld (Gilead): Es wird sicherlich einen Grund haben, warum die Ribavirin-Dosierung bei japanischen Patienten niedriger ist. Insofern würde ich ganz grundsätzlich davon ausgehen, dass das Ganze erst einmal übertragbar ist. Es wird eine niedrige Dosierung in dieser Patientenpopulation gebraucht; sie hat es dann, also sollte es grundsätzlich übertragbar sein. Wenn man jetzt aber sagt, ich lege europäische Maßstäbe an, das heißt, ich gucke mir eine europäische Ribavirin-Dosierung an, dann mag es so sein, dass die Wirksamkeit vielleicht unterschätzt wird, weil dann gesagt wird, aus europäischer Sicht ist die Ribavirin-Dosierung zu niedrig, sodass die Verträglichkeit möglicherweise überschätzt wird. – Ich glaube, das trifft es immer noch nicht. Aber ich glaube, grundsätzlich sind die Daten sicherlich übertragbar, weil die Spiegel tatsächlich unterschiedlich scheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Simon.

Herr Dr. Simon (bng): Auch ich denke, dass die Daten von Japan auf Europa übertragbar sind, allerdings nicht die Ribavirin-Dosierungen, weil es da wahrscheinlich einen Unterschied gibt. Mir fehlen aber jetzt die Daten dazu, ob Ribavirinspiegel gemessen worden sind bzw. wie sie ausfallen. Dazu kenne ich die japanischen Studien zu wenig. Die Kombination der Substanz über 24 Wochen mit Ribavirin wird in Europa wahrscheinlich gleich sein; aber die Ribavirin-Dosierung, so würde ich sagen, müssen wir hier in Europa wahrscheinlich höher wählen.

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Ich schließe mich an. Es gibt Polymorphismen, die determinieren, wie der Ribavirinspiegel ist; deswegen gibt es niedrigere Dosierungen im asiatischen Raum. Das wird

aber deswegen niedriger dosiert, weil man trotzdem den gleichen Wirkspiegel erreicht; das heißt, man wird das aus meiner Sicht übertragen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war das, was Frau Dransfeld auch gesagt hat. – Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich spreche zum Schluss noch einmal für die dagnä; dann ist die Reihe ja durch. Ich kann den Polymorphismus noch mit Namen benennen. Das ist der sogenannte ITPA-Polymorphismus; das hat etwas mit den roten Blutkörperchen zu tun, mit Anämie, mit der Nebenwirkung des Ganzen. Generell sind die Japaner ja auch leichter als die Europäer; wir haben einen Cut bei 75 Kilogramm. Das heißt, ein Großteil der Japaner wird wahrscheinlich tatsächlich unter diesen 75 Kilogramm liegen. Zusammen mit diesen unterschiedlichen genetischen Gegebenheiten reicht dann eben auf der einen Seite eine niedrigere Dosierung aus, um adäquate Wirkspiegel zu erreichen und um auf der anderen Seite eben auch weniger Nebenwirkungen in Form einer Anämie zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Meine Frage dazu noch einmal: Das ist ja eine Studie mit Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavarin, 24 versus 12 Wochen. Das heißt, in dieser Studie wurde das Präparat, um das es heute geht, gar nicht eingesetzt. Was ist jetzt die Relevanz dieser Studie für unsere Fragestellung? – Keine? – Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert hatte nach der Studie gefragt und hatte ihr ihre persönliche Relevanz verliehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat sie nicht angesprochen; dies nur der guten Ordnung halber. Diese Frage habe ich mir eben auch gestellt. Man hätte höchstens folgende Frage stellen können: Wenn ihr in Japan eine Studie mit Ribavirin macht, obwohl ihr sagt, die EMA hat es ohne eine aktiv kontrollierte Studie mit Ribavirin wegen Nebenwirkungen usw. zugelassen, das wäre alles unethisch, weshalb man das jetzt nicht mehr wollte, wieso macht ihr bei den Japanern irgendetwas, was unethisch ist, was ihr hier in Europa nicht machen könnt? Das wäre eine Schlussfolgerung, die ich als blöder Jurist gezogen hätte.

Die medizinische Relevanz der japanischen Studie, die diese Dreierkombination nicht mit dem hier zu bewertenden Wirkstoff in Verbindung setzt, erschließt sich für mich auf den ersten Blick auch nicht. Jetzt wissen wir auch, dass die Ergebnisse nicht übertragbar sind, weil die Japaner leichter als 75 Kilogramm sind und weil sie ein Stück weit eben auch genetisch anders disponiert sind. Aber ich sage nur, Frau Wieseler: Die Frage oder diese Studie ist nicht von Frau Dransfeld oder von Herrn Kandlbinder in die Diskussion gebracht worden; sie haben lediglich treu und brav die Fragen beantwortet. Ich empfand es auch als hübsch, dass wir einmal darüber gesprochen haben; aber gut, okay. – Jetzt haben wir als Nächste Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: In diesem Zusammenhang habe ich einfach nur noch einmal kurz eine Rückfrage, weil Sie gerade darauf abgestellt haben, dass die Pharmakogenetik-Daten der japanischen Bevölkerung hinsichtlich Voxilaprevir-AUC doch auch andere Daten geliefert haben als zum Beispiel bei der deutschen Bevölkerung, sodass nicht wirklich erklärbar ist, warum die AUC bei den Japanern anders ausgefallen ist, in erster Linie, wenn ich das dem EPAR richtig entnehme, höher. Dazu können Sie nichts sagen, da können Sie auch nicht erklären, woran es liegt, dass das bei den Japanern anders ausfällt als bei der europäischen Bevölkerung?

(Frau Dransfeld [Gilead] nickt)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. – So werte ich Ihre Antwort, Frau Dransfeld, weil wir Wortprotokoll machen, kein Nickprotokoll.

Frau Dransfeld (Gilead): Nein. Die Frage kann ich leider nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Ja, Herr Müller.

Herr Müller: Mich würde doch noch einmal interessieren, wieso jetzt die Placebostudie ethischer wäre – Sie haben das ja mit der EMA diskutiert –, ich meine, wenn Sie die Patienten darüber informieren, dass das sozusagen angemessener wäre als eine Studie mit einem aktiven Vergleich, die Sie ja parallel, so wie ich Sie jetzt verstanden habe, in Japan den Patienten offenbar zumuten konnten.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich bin nicht sicher, ob ich noch richtig auf dem Schirm habe, wann wir da über die Ethik diskutiert haben. Ich wollte jetzt nicht unterstellen, dass da irgendetwas unethisch ist, um das noch einmal klarzustellen. In diesem Moment war die Wahl tatsächlich: Es gibt keine zugelassene gut untersuchte Therapie – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann hat die EMA von sich aus entschieden, wir extrapolieren, übertragen, Klatsch-Bumms-Baff, bevor da noch eine Studie gemacht wird, jenseits der Frage der Ethik, die Wirksamkeit oder die Gefährlichkeit von Ribavirin in irgendeiner Kombination zu bewerten. Vielmehr ging es – so hatten Sie es eingangs auch ausgeführt – primär darum, sehr schnell eine zugelassene Therapieoption für diese Gruppe zu haben?

(Frau Dransfeld [Gilead] nickt)

– Okay.

Es war ja eben die etwas frustrierte Bemerkung von Frau Wieseler – Anfang des Jahres merke ich hier zu viele Frustrationen; das muss sich im Laufe des Jahres ändern –, als sie sagte, das sei eben der Fluch dieser Zulassungen, die im evidenzfreien Raum stattfinden. Da hätte man sich natürlich sagen können, okay, wir lassen jetzt einen Arm dagegen laufen, 24 Wochen, wobei sich dann die Frage der Ethik gestellt hätte. In dem Moment, da ich eine Therapieoption habe, die möglicherweise nebenwirkungsärmer Wirkungen entfaltet, hätten wir ja wahrscheinlich Crossover oder Gott weiß was zulassen müssen. Das wäre also dann auch sehr schwierig gewesen; aber gut. – Noch einmal Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich habe noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften hinsichtlich der DAA-Therapie-Erfahrenen, jetzt nicht die NS5A-Therapie-Erfahrenen, sondern die DAA-Therapie-Erfahrenen. Die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie ist durchaus auch infrage gestellt worden. Bei den DAA-Therapie-Erfahrenen gibt es durchaus noch andere therapeutische Optionen. Ich habe auch Frau Dransfeld so verstanden, dass da durchaus noch andere Möglichkeiten gewesen wären. Welche therapeutischen Optionen sehen Sie denn noch neben der, die durch den pU gewählt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht es? – Herr Schott.

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): In der Tat ist es bei den NS5A-Inhibitoren-nicht-erfahrenen Patienten ein bisschen einfacher. Es gibt ja eine Leitlinie der DGVS, in der steht, sie sollten mindestens zwei DAAs bekommen und man sollte die Klasse wechseln. Das heißt, Sofosbuvir wird immer dabei sein, und dann würde man eben einen NS5A-Inhibitor dazu geben, wenn mit einem Protease-Hemmer vorbehandelt wird, und umgekehrt. Insofern ist das eine von mehreren möglichen Vergleichstherapien.

Meines Erachtens ist das, woran wir uns wirklich gestört haben, die vorgesehene Vergleichstherapie dieser patientenindividuellen Therapie. Es ist, so gut wie es gemeint ist und so sehr es in der Praxis natürlich richtig ist, für eine Studie einfach nicht machbar, das zu machen. Deswegen musste man sich für eine Vergleichstherapie entscheiden, und verständlicherweise hat sich die Firma für eine Therapie aus dem eigenen Haus entschieden, die aber nach Leitlinie eine der möglichen Vergleichstherapien für die NS5A-nicht-erfahrenen Patienten ist; da ist meines Erachtens das, was man gemacht hat, ganz richtig.

Viel schwieriger ist es natürlich für die NS5A-erfahrenen; dies halte ich wirklich für den Hauptpunkt, den wir eigentlich heute diskutieren: Gibt es überhaupt eine Vergleichstherapie zu diesem Zeitpunkt oder auch zum jetzigen Zeitpunkt, die man guten Gewissens einsetzen könnte? Ich glaube, die Antwort lautete damals Nein, und heute gibt es sie eigentlich auch nicht; denn es gibt nur kleinere Patientengruppen, die nicht randomisiert untersucht worden sind, mit verschiedenen Kombinationen. Es wird ja auch AbbVie-3D plus Sofosbuvir oder Zepatier plus Sofosbuvir diskutiert bzw. ist es in kleinen Kohortenstudien angeschaut worden. Das funktioniert auch; es hat aber keine Zulassung und ist aufgrund der hohen Kosten, die damit verbunden sind, in Deutschland auch praktisch nicht zum Einsatz gekommen, sondern man hat eben gewartet, dass etwas kommt, was eine Zulassung hat. Insofern muss man wohl tatsächlich sagen: Zu keinem Zeitpunkt gab es eine adäquate Vergleichstherapie, die man hätte wählen können. Man hat sich dann entschieden, das gegen Placebo zu vergleichen; damit hat man zumindest einen Vergleich in Bezug auf Nebenwirkungen. Dass man über Placebo niemanden gesundgemacht hat, ist natürlich klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das stimmt nicht; da habe ich andere Erfahrungen mit Placebo.

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Bei der Hepatitis C nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber bei der Hepatitis C nicht. Sonst müssen Sie sich einmal mit den Heilpraktikern ein bisschen auseinandersetzen.

Bevor jetzt Herr Christensen das Wort bekommt, nur noch einmal die Frage: Ich hatte eben vorgelesen – ich sage dies, damit wir die Punkte abgehakt haben und nicht um 24 Uhr noch hier sitzen, ohne den Zettel leer zu haben –, was die AkdÄ zu Diarrhö und Übelkeit bei Genotyp 3 mit Zirrhose gesagt hat. Sie hat gesagt, es ist okay, aber kann eigentlich nicht dazu führen, dass man hier von einem geringeren Nutzen ausgeht. Dazu hätte ich gern noch einmal die Einschätzung der Praktiker.

Außerdem ist dann noch einmal die Hepatitis-B-Reaktivierung ganz wichtig, obgleich das auch kein neues Thema ist; aber hier ist es ausdrücklich als „Important Risk“ identifiziert worden. Ich meine, wenn es keine andere Alternative gäbe, so wie es gerade gesagt worden ist, dann muss man das Risiko in Kauf nehmen, oder man nimmt es eben nicht in Kauf. Aber dazu würde ich gern noch etwas von den Praktikern hören, weil wir uns damit auf alle Fälle hier auch auseinandersetzen. – Entschuldigung, Herr Christensen; vielleicht könnten Sie das sofort mit abarbeiten.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Bevor ich zu Ihrer Frage komme, vielleicht noch einmal kurz zur klinisch-praktischen Einordnung der DAA-vorbehandelten Patienten, insbesondere der NS5A-vorbehandelten Patienten; Herr Schott hat es gerade schon gesagt: Meines Erachtens ist es ganz wichtig, dass diese wenigen Patienten in Deutschland – man muss ja einmal sagen, es geht um eine kleine Patientengruppe, die bei fast 100 Prozent Heilungschance auf den aktuellen, neuen DAAs versagt haben –, jetzt tatsächlich mit diesen NS5A-RAS, also der resistenzassoziierten Substitution, in irgendeiner

Form breit behandelt worden sind, zum Beispiel mit Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin für 24 Wochen oder anderen Therapien.

Abgesehen von den Kosten, die man da generiert hat, hat natürlich dann auch jeder Angst, im Grunde genommen ein Regime einzusetzen – wie gesagt, ohne klinische Daten, ohne Daten aus Studien –, was unter Umständen dazu führt, dass noch weitere Resistenzmutationen hinzugekommen sind. Bei denjenigen Patienten, die einen hohen Therapiedruck hatten – das waren natürlich insbesondere die Patienten mit einer Leberzirrhose –, kam das durchaus vor, bei diesen Einzelfällen, bei denen man ein solches Best-of-Regime zusammengestellt und in Absprache mit dem Kostenträger, weil das dann natürlich extrem teure Behandlungen sind, aufgrund des großen medizinischen Bedarfs abgestimmt hat. Alle anderen Patienten haben, so muss man ehrlicherweise sagen, gewartet. Auch ich habe in meiner Praxis Patienten, die darauf gewartet haben, dass eine Behandlung zugelassen wurde, für die es adäquate klinische Daten gab, eine Behandlung mit einer Therapiezeit, die nicht bei 24 Wochen liegt, sondern bei 12 Wochen, womit eventuell auch die Kosten andere sind als bei solchen Regimen, wie ich sie gerade erwähnt habe.

Zu Ihrer Frage, was die Nebenwirkungen angeht, sage ich ehrlicherweise, dass es meines Erachtens auch aufgrund der geringen Patientenzahlen zurzeit nicht viele Erfahrungen dazu gibt. Ich kann für die wenigen Patienten mit DAA-Vorbehandlung, die ich tatsächlich behandelt habe, berichten, dass die Nebenwirkungen sicherlich in einem guten Verhältnis zu dem stehen, was man eben mit einer Heilungschance von 95 Prozent und mehr – bis zu 100 Prozent bei DAA-vorbehandelten Patienten – erreichen kann. Das Signal ist nicht so groß, als dass man damit nicht umgehen könnte. Es mag aber durchaus sein, dass hinsichtlich naiver Patienten, über die wir jetzt gar nicht mehr gesprochen haben, bei einer solchen Therapieentscheidung, wenn es viele Alternativen gibt, auch potentielle Nebenwirkungen eine Rolle spielen würden. Aber für die wenigen Patienten, die aktuell dann vielleicht auch mit dieser Triple-Kombinationstherapie behandelt werden, ist das Signal meines Erachtens überschaubar.

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

Herr Dr. Simon (bng): Ich kann das Studienkonzept sehr gut verstehen. Für die Praktiker wie uns, die die Therapien verordnen, ist es durchaus sehr wichtig, dass eine Therapie zugelassen ist. Wenn keine weitere Therapie zugelassen ist, dann kann ich auch mit nichts vergleichen; das drücke ich jetzt relativ platt aus, aber ich meine, es trifft den Punkt. Wir sind sehr froh, dass wir für die maximal 4 Prozent der Patienten, die versagen, jetzt eine zugelassene Therapie haben, die man auch verordnen kann; denn wir haben ja auch alle immer wieder weitergegeben: Die Therapie soll zugelassen sein, soll in den Leitlinien sein, der G-BA soll möglichst einen Zusatznutzen bestätigt haben, und ansonsten soll sie eben wirtschaftlicher sein. Das ist es, was die Verordner eben auch interessiert und was wichtig ist.

Vielleicht noch einmal zur zweiten Frage, die Sie in Bezug auf Hepatitis B gestellt haben: Meines Erachtens ist es in der Praxis so, dass jeder Patient auch auf Hepatitis B getestet wird. Diejenigen Patienten, die virusreplizierend sind, werden zusätzlich abgedeckt. Das ist, so denke ich, bei den Therapeuten im Griff, die diese Behandlungen machen. Ich kenne keine Daten, dass das für die neue Therapie, die hier diskutiert wird, schlechter oder besser ist als hinsichtlich anderer Therapien. Ich denke, das muss man immer machen, wenn man mit den Therapien arbeitet.

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

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Auch noch einmal ein Wort zur Hepatitis-B-Reaktivierung: Das ist nichts Neues, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): – sie gab es auch schon unter Interferon. Das hat nichts mit den Medikamenten zu tun, sondern mit der Interaktion der Viren miteinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Das Interferon hat dies für die Zeit der Therapie nur erst einmal kassiert, weil es auch gegen Hepatitis B wirksam war. Jetzt sehen wir schon unter Therapie, dass es wiederkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da haben wir wenigstens einen Vorteil vom Interferon, weil man das 52 Wochen oder 48 Wochen nehmen musste.

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Bis man die Nebenwirkungen sieht. Aber man muss auch sagen, dass diese initialen Daten das Ganze ein wenig dramatisiert haben. Es gibt mittlerweile große Fall-sammlungen, anhand derer man sieht, dass die Reaktivierungen in aller Regel mild sind und dass es praktisch keine fulminanten Leberversagen gibt, also ganz anders als Rituximab/Hepatitis B.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine mehr? – Ah, doch, ja. – Frau Geier, bitte.

Frau Dr. Geier: Sie hatten den Punkt der Diarrhöen bei den Patienten mit Genotyp 3 oder die Übelkeit ja eben auch schon aufgeworfen: Da gab es zum Teil zweifach bzw. dreifach erhöhte Risikorate. Könnten Sie aus klinischer Sicht noch einmal etwas dazu sagen – da gibt es ja gute Alternativen –, wie Sie das einschätzen?

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Wir kommen alle aus der Interferon-Ära und wissen, wie Patienten gelitten haben. Das heißt, all diese Therapien sind exzellent verträglich. Aber: Wenn ich eine Zweifachtherapie ohne einen Protease-Hemmer einsetzen kann, hat das Vorteile, nicht nur, was Nebenwirkungen angeht, sondern auch, was Interaktionen angeht. Ich würde eine Dreifachtherapie ohne Not nicht einsetzen. Deswegen geht es auch gar nicht um die therapienaiven Patienten – dafür gibt es bessere Alternativen –, sondern um diejenigen, die keine Alternativen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Mir ist tatsächlich auch kein DAA bekannt, das bei unterschiedlichen Genotypen unterschiedliche Nebenwirkungen generiert. Insofern ist es immer schon ein bisschen verdächtig, dass es in einer kleinen Gruppe auftritt und in der anderen nicht. Insofern ist das sicherlich kein spezifischer Effekt, der jetzt bei Genotyp-3-Patienten auftritt oder besonders auftritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit sind wir also bei einem geringeren Nutzen für alle.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Danke für diesen Hinweis, Herr Christensen. Es ist ja plausibel, was Sie sagen, den einen Wirkstoff oben drauf, dann herzlichen Glückwunsch und auf zum Klo. – Ja, aber es ist durchaus plausibel.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Dann hätten Sie es eigentlich auch bei den anderen Genotypen sehen müssen, wenn das eine so relevante Nebenwirkung ist, würde ich vermuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann bedanke ich mich. Wird eine kurze Zusammenfassung an dieser Stelle gewünscht? – Bitte schön; dann machen wir sofort weiter. – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead): Ja, wir haben wieder umfassend zu diesem Wirkstoff diskutiert. Aus meiner Sicht ist Folgendes hängen geblieben: Für eine Population, die heute praktisch keine Option hat, stellt sich die Frage, geheilt zu sein oder nicht geheilt zu sein. Mit Vosevi können wir diese Patienten bei ziemlich geringen Nebenwirkungen bis zu 100 Prozent heilen. Insofern ergibt sich aus dieser mit bloßem Auge erkennbaren Situation aus unserer Sicht bereits ein Zusatznutzen, den man rechtfertigen könnte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob dieser mit bloßem Auge erkennbare Zusatznutzen der evidenzbasierten medizinischen Überprüfung standhält, das werden wir beurteilen, weil ansonsten auch Lourdes zulasten der GKV finanzierbar wäre, weil da ja auch einige mit bloßem Auge erkennbar geheilt worden sind, aufgrund welchen Effektes auch immer, und sei es der Placebo-Effekt, wobei wir gerade gehört haben, dass es den beim Hepatitis C nicht gibt.

Ich bedanke mich ganz herzlich für die Teilnahme an dieser Anhörung. Wir fahren jetzt in gleicher Besetzung fort. Damit schließe ich die Anhörung zu 4.1.5.

Schluss der Anhörung: 16.38 Uhr