

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2018
von 16.38 Uhr bis 16.50 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 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: 16.38 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer behalten Platz; Herr Dr. Simon [bng] verlässt den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit kommen wir zu 4.1.6., Harvoni, hier Anwendungsgebietserweiterung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren.

Ich stelle noch einmal die Anwesenheit fest und stelle fest, dass alle noch da sind, außer Herrn Dr. Simon, der im Augenblick den Raum wie angekündigt verlässt. Das heißt, wir nehmen die gleiche Liste, die wir eben hatten. Ich führe auch ganz allgemein aus, dass wir Wortprotokoll führen etc. pp. und dass ich Sie herzlich bitte, das Mikrofon zu benutzen.

Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die IQWiG-Dossierbewertung vom 13. November 2017. Wie gesagt, geht es um eine Anwendungsgebietserweiterung. Die Frage, die sich uns stellt, ist folgende: Ist hierbei ein Evidenztransfer der Ergebnisse zu erwachsenen Patienten in den Genotypen 3 bis 6 auf Jugendliche möglich, ja oder nein? Das ist ja immer die spannende Frage. Dann ist meines Erachtens bemerkenswert, dass die Daten der Studie 1116 zur Lebensqualität mit dem im Rahmen des Dossiers eingereichten Interimsbericht noch nicht vorlagen. Mittlerweile existiert dazu eine Publikation; vielleicht kann man dazu noch ein paar Takte sagen. Ich würde aber jetzt zunächst Frau Dransfeld die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht kurz einzuführen. – Bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Es gab bereits eine Vielzahl von Bewertungsverfahren zu direkt antiviralen Substanzen in der HCV-Therapie, und der große Zusatznutzen, den die DAA gegenüber den alten interferonbasierten Therapien haben, ist mittlerweile sicherlich komplett unbestritten. Es gibt jetzt eine Vielzahl von Behandlungsoptionen, und mit den Therapien – wir haben es vorhin gehört, seit 2014 verfügbar – kann heute im Grunde jeder Patient geheilt werden. Das allerdings galt bis anhin tatsächlich nur für die erwachsenen Patienten; denn die HCV-infizierten Jugendlichen mussten bis vor wenigen Monaten immer noch mit einer zugelassenen Kombination aus Peginterferon und Ribavirin über 24 Wochen behandelt werden. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil dieser Kombination ist wohl klar – zu ihm kommt bei Kindern und Jugendlichen noch eine Wachstumsproblematik hinzu –, und die unzureichende Wirksamkeit ist ebenfalls klar. Für therapieerfahrene Jugendliche gab es dann überhaupt gar keine zugelassene Therapie mehr.

Das heißt, die Substanzkombination, über die wir heute sprechen, Ledipasvir/Sofosbuvir, ist das erste auch für Jugendliche zugelassene interferonfreie DAA-Regime. Diese Substanzkombination deckt also einen erheblichen therapeutischen Bedarf. Wie bei Kindern und Jugendlichen üblich, gab es wieder nur eine einarmige Studie. Allerdings besteht zumindest bis hierher Konsens, dass man in diesem Fall aufgrund der spezifischen Datenkonstellation auch aus einer einarmigen Studie Aussagen zum Zusatznutzen ziehen kann, und zwar sowohl bei den therapienaiven als auch bei den therapieerfahrenen Patienten.

Ich möchte das noch einmal ganz kurz zusammenfassen: Bei den therapienaiven Patienten lag die SVR-Rate bei 98 Prozent. Die zwei fehlenden Responder waren auch keine virologischen Versager, sondern tatsächlich Lost to Follow-up. Die Verträglichkeit war, identisch zur Verträglichkeit bei Erwachsenen, sehr gut: keine SUE, keine nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche. Das heißt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon und Ribavirin ergibt sich mit diesen Heilungsraten und dem Verträglichkeitsprofil auch ohne direkten Vergleich ein Zusatznutzen.

Noch elementarer ist es gewissermaßen bei den Therapieerfahrenen: Bei ihnen lag die SVR-Rate bei 100 Prozent, und die Verträglichkeit war ebenfalls extrem gut. Allerdings haben wir hier als Ver-

gleichstherapie Best Supportive Care, also eine nicht antiviral wirksame Therapie. Auch hier ergibt sich also aus der bestehenden Datenlage per se ein Zusatznutzen, weil natürlich mit Best Supportive Care kein virologisches Ansprechen erreichbar ist.

Die Zusatznutzenableitung ist bis dahin sicherlich auch hier unstrittig. Es stellt sich einfach nur die Frage: Für welche Populationen kann der Zusatznutzen abgeleitet werden? Ledipasvir/Sofosbuvir ist für die Adoleszenten genauso zugelassen wie für die Erwachsenen, das heißt, für die Genotypen 1, 3, 4, 5 und 6. Die Studie, die gerade schon erwähnt wurde, hat jedoch nur Patienten mit Genotyp 1 untersucht. Die Zulassung für die Genotypen 3 bis 6 basiert demzufolge – das haben wir heute schon häufig gehört – einerseits auf einer Extrapolation aufgrund der Daten zu den Erwachsenen, und sie basiert andererseits vor allen Dingen auf der Vergleichbarkeit von Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen. Die EMA hat sich tatsächlich sehr intensiv damit beschäftigt, was Spiegel angeht, was Sicherheitsprofil angeht, und hat das im EPAR auch umfassend begründet. Schlussendlich liegen damit für die Genotypen 3 bis 6 rein formal keine Daten vor. Da allerdings davon auszugehen ist, dass tatsächlich die Daten komplett von den Erwachsenen auf die Jugendlichen übertragbar sind, ist hier unserer Auffassung nach auch der Zusatznutzen entsprechend übertragbar. Das heißt, der Zusatznutzen für die Genotypen 4, 5 und 6 ist nicht nur übertragbar, sondern ist tatsächlich auch sinnvoll übertragbar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Frau Dransfeld. – Fragen? – Keine? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich stelle die Frage an die Kliniker, welchen Stellenwert chronische Hepatitis C bei Jugendlichen hat. Damit frage ich zum klinischen Hintergrund, also danach, wie die Infektion verläuft. In dieser Studie waren es wohl 85 Prozent, wenn ich mich richtig erinnere, die sich unter der Geburt infiziert haben. Entspricht das so der Situation, wie wir sie auch hier in Deutschland haben? Wie werden denn diese Patienten augenblicklich tatsächlich behandelt?

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

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Ich denke, das trifft es in etwa. Die meisten der Patienten werden sicherlich bei der Geburt angesteckt. Es mag sich jetzt durch Zuwanderung ein bisschen ändern, dass es andere Ansteckungswege gibt, also vor allen Dingen medizinische Behandlungen im Kindes- und Jugendalter. Gerade alles, was aus dem osteuropäischen Raum kommt, spielt da sicherlich eine große Rolle, auch Zahnbehandlungen spielen dabei eine Rolle. Bei den aktuellen Behandlungen – wir sind beide Erwachsenenmediziner; insofern machen wir es nicht selber – ist es insgesamt sicherlich ein sehr niedriger Prozentsatz von Patienten, die überhaupt behandelt werden – die Kinderärzte sind da extrem zurückhaltend –, und bislang ist eben die interferonbasierte Therapie der Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal die Frage nach der 1116er-Studie, Lebensqualität, danach, inwiefern Sie da etwas haben, weil es da eine Publikation gegeben hat und auch in einer Stellungnahme wohl geschrieben wurde, dass Behandler berichten, es gebe gegenüber interferonhaltigen Therapieregimen oder sonstigen eine bessere Lebensqualität.

Frau Dransfeld (Gilead): Wir haben uns gerade kurz ausgetauscht. Das müssen wir noch einmal nachschlagen und entsprechend nachreichen; das ist uns ad hoc nicht bekannt. Wie gesagt, die Studie war einarmig, und insofern haben wir da tatsächlich auch keine Vergleichsdaten; aber dazu kommen wir gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, aber wir sind jetzt hier bei folgender Frage: Wir versuchen, irgendetwas zu transferieren, und da ist manchmal ein Strohhalmchen wichtiger. Ich meine, ich brauche es nicht. Aber es gibt keine Automatik, dass man sagt, so, okay, Genotyp 1, und dann nehmen wir Genotyp 1 bis 6 und scrollen das darüber, sagen „copy and paste“, und dann wird es schon so sein. Insofern wäre jeder weitere Anhaltspunkt vielleicht hilfreich; das sage ich nur im Interesse der Patientinnen und Patienten usw. usf., ohne mich damit befangen zu machen. Das muss man an dieser Stelle auch sagen. – Frau Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Auf diese Publikation hatten wir auch schon in unserem Bericht hingewiesen. Uns hat erst einmal nicht angefochten, dass die Lebensqualitätsdaten nicht im Dossier vorlagen, weil es ja eine Interimsanalyse ist, die Sie eingereicht haben, und in dieser Interimsanalyse die Lebensqualitätsauswertung nicht vorgesehen war. Nun scheinen Ihre Prüfärzte diese Daten ausgewertet und publiziert zu haben. Ich weiß nicht, ob das ohne Sie geschehen ist, weil das explizit Ihre Studie ist; das ist die 1116, die Nummer wird zitiert. Sie haben recht, es ist keine vergleichende Studie, sondern diese einarmige Studie. Aus meiner Sicht sind die Prüfärzte etwas überoptimistisch, was die Interpretation der Daten angeht: Unterschiede in der Lebensqualität werden primär von den Eltern berichtet, weniger von den Jugendlichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, also müssten wir noch einmal schauen. – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Ich frage noch einmal zur Extrapolation auf die Genotypen 3 bis 6 die Kliniker, auch wenn Sie jetzt vielleicht keine Pädiater sind: Würden Sie davon ausgehen, dass die Erkrankung bei den Kindern mit den Genotypen 3 bis 6 anders verläuft?

Herr Prof. Dr. Schott (DGVS): Die Erkrankung wird nicht anders verlaufen. Ich halte es für wichtig, dass wir den Genotyp 3 heraushalten; denn er ist tatsächlich weniger empfindlich für diese Kombination. Das ist der einzige, für den man es nicht extrapolieren sollte. Ansonsten verlaufen die Erkrankungen bei Erwachsenen wie Kindern mit den Genotypen im Wesentlichen gleich. Es gibt keinen Grund, anzunehmen, dass jemand mit einer Genotyp-4-Infektion, wobei man einen wesentlich rascheren Verlauf hätte – – Die Genotyp-3-Infektion verläuft ein bisschen anders; aber über ihn sollten wir hier nicht reden, weil Ledipasvir/Sofosbuvir da keine gute Wirksamkeit hat und man es auch nicht anbieten sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, da müssen wir uns noch einmal sehr exakt angucken, was die EMA dazu äußert, weil Frau Dransfeld ja sagt, dass man sich damit im EPAR sehr breit auseinandergesetzt habe. – Frau Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe jetzt nicht mitbekommen, ob Sie schon darüber berichtet haben, wieso Sie keine Patienten mit Genotyp 4, 5 und 6 in die Studie aufgenommen haben. Das war ja ursprünglich geplant.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielen Dank. – Die Studie war so aufgesetzt, dass zunächst Patienten mit Genotyp 1 – das ist der häufigste Genotyp bei Adoleszenten – aufgenommen und dann die Daten evaluiert werden sollten; anschließend sollte weiter rekrutiert werden, was die weiteren Genotypen angeht, auch in unterschiedlichen Ländern. Dazu ist es schlichtweg nicht mehr gekommen, weil die Studie dann so schnell mit Genotyp 1 gefüllt war, dass sie entsprechend geschlossen war und ausgewertet wurde. Dann wurde mit der EMA weiter diskutiert, und die EMA hat dann schlussendlich

auch gesagt: Wir brauchen keine weiteren Daten, sondern die Daten werden auf die anderen Genotypen transferiert.

Ich würde vielleicht noch etwas zum Genotyp 3 ergänzen: Wir haben genau wie bei den Erwachsenen auch jetzt hier bei den Adoleszenten keinen Zusatznutzen für Genotyp 3 reklamiert. Vielmehr betrifft der Zusatznutzen, der hier unserer Auffassung nach durchaus übertragbar ist, tatsächlich nur die Genotypen 4, 5 und 6.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Fragen? – Keine? – Ohne es unnütz zu verlängern, ist die entscheidende Frage: Wie können wir uns mit dem Evidenztransfer auseinandersetzen? – Wollen Sie noch einmal zusammenfassen?

(Frau Dransfeld [Gilead] schüttelt den Kopf)

– Es ist alles gesagt; das brauchen wir nicht.

Dann bedanke ich mich erneut, dass Sie da waren – es war spannend –, und wünsche noch einen schönen restlichen Tag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16.50 Uhr