

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Sofosbuvir**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 19. Februar 2018  
von 15.25 Uhr bis 15.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Hidde  
Frau Dr. Scholz

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

Frau Dransfeld  
Frau Dr. Hüging  
Herr Kandlbinder

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

Herr Weißflog  
Herr Wiefarn

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.25 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich, sofern wir nicht schon das Vergnügen hatten, einen Teil des Tages miteinander zu verbringen.

Wir sind jetzt hier in der frühen Nutzenbewertung zur Anwendungsgebietserweiterung für Sofosbuvir, jetzt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von zwölf bis unter 18 Jahren. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Januar 2018, zu der zum einen Gilead Sciences GmbH und zum anderen die AkdÄ sowie die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter Stellungnahmen abgegeben haben, ebenso AbbVie Deutschland, MSD und der vfa.

Ich begrüße für Gilead Frau Dransfeld, Frau Dr. Hüging und Herrn Kandlbinder – sie alle sind da. Dann müssten für AbbVie Herr Dr. Hidde und Frau Dr. Scholz da sein – sie sind auch anwesend. Herr Grandt für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft fehlt noch. Für MSD Sharp & Dohme müsste Herr Weißflog da sein. Da wollte ich heute Morgen schon fragen: Sie sind aber nicht mit dem Skiflieger verwandt?

(Herr Weißflog [MSD]: Nicht verwandt und nicht verschwägert!)

Dann müsste Herr Wiefarn von MSD da sein – ja –, außerdem Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Herzlich willkommen!

Ich weise darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft. – Ich weiß jetzt gar nicht, ob Herr Grandt noch kommt. Wir haben nichts davon gehört. Vielleicht ist das nach den Beschlüssen, die wir in letzter Zeit gefasst haben, jetzt nicht mehr so dramatisch, um hier zu erscheinen. – Noch einmal: Wir führen Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie deshalb jeweils das Mikrofon und nennen Sie die entsendende Institution oder das Unternehmen.

Ich gebe zunächst Gilead die Möglichkeit zu einleitenden Bemerkungen mit Blick auf die Dossierbewertung. Der entscheidende Punkt ist, ob und inwieweit hierbei mit Evidenztransfer operiert werden kann. Da brauchen wir wohl keine langen Diskussionen über andere Fragestellungen zu führen, weil eben die Datenlage so ist, wie sie ist. Die Frage, die sich jetzt stellt, lautet einfach: Gibt es hier eine Übertragbarkeit und einen Evidenztransfer in irgendeiner Form? – Wer macht das? – Frau Dransfeld, bitte schön.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Professor Hecken, ich beginne mit einer inhaltlichen Vorstellung. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Kathrin Hüging. Sie ist bei uns im Haus im Bereich der Lebererkrankungen für die Medizin zuständig. Zu meiner Linken sitzt Herr Kandlbinder; er ist Leiter der Abteilung Market Access. Mein Name ist Sabine Dransfeld. Ich bin bei Gilead im Bereich Market Access für die Gebiete HIV und Lebererkrankungen zuständig.

Wir haben gerade erst vor wenigen Wochen im gleichen Gremium quasi zum gleichen Thema zusammengesessen; dieses Thema beschäftigt uns, wie Sie gerade gesagt haben, Herr Professor Hecken, nun erneut in Form der Zulassungserweiterung von Sofosbuvir für die jugendlichen Patienten zwischen zwölf und 17 Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meines Erachtens haben wir dazu am vergangenen Donnerstag noch einen Beschluss verkündet.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Siehst du!

(Heiterkeit)

– Okay.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Kein Problem; darauf wäre ich noch zu sprechen gekommen, weil er sicherlich auch für die heutige Sitzung relevant ist.

Der Kontext sei daher wirklich nur sehr kurz rekapituliert: Bis vor wenigen Monaten mussten die HCV-infizierten Jugendlichen noch mit Peginterferon und Ribavirin über mindestens 24 Wochen behandelt werden. Es gibt hierzu viele Beschlüsse und viele Aussagen auch vom G-BA, was die Vermeidung Interferon-assoziiierter Nebenwirkungen bzw. die Relevanz der Vermeidung dieser Nebenwirkungen angeht.

Für die therapieerfahrenen jugendlichen Patienten gab es bis vor wenigen Monaten überhaupt noch keine Therapie. In der letzten Woche erging dann der Beschluss, dass die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir als erstes Interferon-freies DAA-Regime für die Jugendlichen mit Genotyp 1, 4, 5 und 6 sowie Genotyp 3 mit Einschränkungen zugelassen wird. Daten gab es hierzu lediglich zum Genotyp 1. Der Beschluss umfasst jedoch tatsächlich auch die Genotypen 4, 5 und 6 auf Basis des vorgenommenen Evidenztransfers. Sofosbuvir ist nun als zweites DAA-Regime in Kombination mit Ribavirin für die jugendlichen Patienten mit Genotyp 2 und 3 zugelassen, und zwar sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene.

Wie bei Kindern und Jugendlichen üblich – dieses Thema hatten wir hier schon sehr oft –, gibt es auch hierzu eine einarmige Studie, bei der allerdings ebenfalls eine besondere Datenkonstellation vorliegt, sodass sich dennoch Aussagen zum Zusatznutzen treffen lassen; sie wurden im Bericht des IQWiG bereits getroffen. Konsens besteht sicherlich hinsichtlich der therapieerfahrenen Patienten. Die SVR lag bei beiden Genotypen bei 100 Prozent. Das heißt, alle Patienten wurden geheilt; die Verträglichkeit war sehr gut. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten ist Best Supportive Care als nicht-antivirale Therapie. Insofern ist hier aufgrund der beschriebenen Datenlage per se von einem Zusatznutzen auszugehen, einfach weil ein virologisches Ansprechen mit Best Supportive Care nicht erreichbar ist.

Bei den therapienaiven Patienten lag die SVR im Genotyp 2 bei 100 Prozent und im Genotyp 3 bei 95 Prozent. Warum waren es bei Letzterem nicht 100 Prozent? Die beiden fehlenden Responder waren Patienten Lost-to-Follow-up. Beide waren bereits nach 4 Wochen Therapie unter der Nachweisgrenze; es gab einfach zum Zeitpunkt des interimistischen klinischen Studienberichts keinen weiteren Datenpunkt mehr. Die Verträglichkeit war auch hier genau wie bei den Erwachsenen sehr gut: Es gab keine SUE und keine nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche.

Die Frage ist nun, ob für die therapienaiven Patienten für Sofosbuvir plus Ribavirin im Vergleich zu Peginterferon plus Ribavirin ein Zusatznutzen vorliegt oder nicht. Im Grunde genommen kann man die Frage noch weiter eindampfen, weil die SVR-Raten relativ ähnlich sind. Da geht es schlichtweg um folgende Frage: Ist die Verträglichkeit von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin so viel besser als bei Peginterferon und Ribavirin, dass dafür ein Zusatznutzen abzuleiten ist? – Unserer Auffassung nach ist dem so. Wie gesagt, die Interferon-assoziierten Nebenwirkungen sind hier vielfach diskutiert worden. Auch in der Publikation, die wir hierzu im Dossier bei Adoleszenten angeführt haben, zeigt sich in der Gegenüberstellung der Daten, dass unter Sofosbuvir/Ribavirin unserer Auffassung nach tatsächlich eine deutlich verbesserte Verträglichkeit vorliegt.

Eines ist zu beachten: In der Publikation werden nicht nur die Treatment-Emergent Adverse Events berichtet, also die Nebenwirkungen, die unter der Therapie aufgetreten sind, sondern diejenigen, die vom Prüfarzt als in Assoziation mit der Prüf- bzw. Studienmedikation stehend beurteilt wurden. Das heißt, wenn man sie denjenigen Daten gegenüberstellt, die unter Sofosbuvir/Ribavirin vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend beurteilt werden, dann zeigt sich ein sehr deutliches Bild: Die meisten dieser Nebenwirkungen sind unter der interferonhaltigen Therapie vier- bis fünfmal häufiger, und dann kommen noch die Interferon-assoziierten Nebenwirkungen hinzu: Fieber, Erythem an der Injektionsstelle, Schüttelfrost und Arthralgien. Zudem sind hier sicherlich die mit Interferon assoziierten Wachstumsstörungen zu berücksichtigen, vor denen entsprechend in den Fachinformationen gewarnt wird. Die orale Applikation von Sofosbuvir/Ribavirin tut hier sicherlich ein Übriges. Das heißt, in der Gesamtschau ist hierfür unserer Auffassung nach ein verträglichkeitsbasierter Zusatznutzen gerechtfertigt.

Abschließend geht es noch einmal, wie vorhin schon angekündigt, um das Thema Evidenztransfer/Extrapolation. In die Studie, die wir mit dem Dossier vorgelegt haben, wurden keine Patienten mit verifizierter Zirrhose eingeschlossen, und entsprechend wurde hier auch, formal nachvollziehbar, kein Zusatznutzen für die Patienten mit Zirrhose abgeleitet. Die EMA sagt hier sehr klar – das wird auch im EPAR sehr klar formuliert –, dass bei einer identischen Substanzexposition zwischen Erwachsenen und Jugendlichen, von der hier auszugehen ist, Wirksamkeit und Verträglichkeit gleich sein sollten, und zwar auch bei den Zirrhotikern. Das wird dann noch einmal explizit gesagt, und deswegen würden wir uns hier vollumfänglich anschließen und auch für die zirrhotischen Patienten einen Zusatznutzen ableiten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dransfeld, für die Einführung. – Fragen? – Frau Grell. – Nein, zuerst Frau Wieseler; Frau Grell lässt Ihnen den Vortritt.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank, Frau Dransfeld, für die Übersicht. – Ich will nur klarstellen, dass in der Tat in unserem Bericht für die SUE, die nach Einschätzung des Arztes als mit Bezug zur Behandlung aufgeführt sind, gesagt wird, dass dies ein Parameter ist, den wir so nicht für aussagekräftig halten; das ist richtig. Die Gesamt-SUE-Rate steht in dem Studienregisterbericht zur Verfügung; das haben Sie ja nachgeliefert. Das sind unter 3 Prozent. Auch bei Betrachtung dieser Daten sehen wir in den vorliegenden Studiendaten also keinen Unterschied in der Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen diesen beiden Behandlungen. Das heißt, die uns vorliegenden Daten zeigen den von Ihnen postulierten Unterschied im Nebenwirkungsprofil nicht; so viel nur dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Bezug nehmend auf die SUE haben Sie da absolut recht. Wir sprechen aber jetzt auch von dem gesamten Nebenwirkungsprofil. Das heißt, wenn Sie die UE gegenüberstellen und da einen sachgerechten Vergleich der Treatment-Emergent und der assoziierten Events vornehmen, dann zeigt sich durchaus ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Sofosbuvir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Die Berücksichtigung dieser angeblich therapieassoziierten UE nach Urteil des Arztes halten wir nicht für aussagekräftig; das ist das eine. Das andere ist, dass Sie keine systematische Zusammenstellung der Daten zu den Nebenwirkungen vorlegen, sodass wir die Gesamtraten von UE tatsächlich auch nicht in diesem naiven indirekten Vergleich betrachten können, um dann zu

sehen, ob die ausreichenden Effektgrößen vorliegen würden, die in einer solchen Situation eine Schlussfolgerung erlaubten.

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

**Frau Dr. Grell:** Frau Dransfeld, helfen Sie mir noch einmal hinsichtlich der Zahl von Kindern in Deutschland mit Zirrhose unter Hepatitis C. Die meisten sind ja vertikal infiziert; das heißt, wir wissen schon, dass die Mutter infiziert ist. Wir sehen, dass einige Kinder das Virus spontan verlieren; das gibt es bei Erwachsenen ganz selten, aber bei Kindern häufiger. Haben Sie irgendwo eine Zahl für Deutschland, weil die Situation in anderen Ländern anders ist, wie viele Leberzirrhose-Kinder wir überhaupt haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Diese Zahl habe ich leider nicht. Ich war gerade schon erfreut, weil ich eine Zahl habe; aber ich habe keine deutsche Zahl. Es gibt eine internationale Zahl: Da wird von einer Rate zwischen 4 und 6 Prozent gesprochen. Aber für Deutschland gibt es da überhaupt keine Aussage. Zumindest sind mir keine bekannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Aber wir sind uns einig, dass in einem hochstehenden Versorgungssystem wie in Deutschland wir natürlich Kinder eher identifizieren und auch managen können als vielleicht in anderen Gesundheitssystemen?

**Frau Dransfeld (Gilead):** Absolut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Dann habe ich noch weitere Fragen. Es gab ja, wenn ich das richtig gesehen habe, drei Patienten, die Sofosbuvir nicht weiter bekamen. Warum war das so, und warum haben sie dann Ribavirin weiterhin bekommen? Das habe ich gar nicht richtig verstanden. Könnten Sie das noch einmal erläutern?

**Frau Dransfeld (Gilead):** Da muss ich jetzt tatsächlich passen. Ich weiß aus dem Studienbericht: Es gab einen einzigen Patienten, bei dem Ribavirin modifiziert wurde. Aber Therapieabbrüche von Sofosbuvir sind mir jetzt aus der Erinnerung nicht bekannt. Das müsste ich nachreichen. Ich habe die Tabelle im Kopf, und darin ist tatsächlich eine Ribavirin-Veränderung enthalten, aber nichts bei Sofosbuvir. – Das liefern wir nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Dann habe ich noch eine Frage zur Zukunft: 12 Jahre. Gerade für andere Länder wären vielleicht noch jüngere Patienten relevant. Ob das für Deutschland so ist, kann man diskutieren. Aber werden Sie auch noch Daten für jüngere Kinder erarbeiten, und halten Sie dies aus klinischer Sicht angesichts des häufig nicht so protrahierten Verlaufes überhaupt für relevant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Ich fange mit der ersten, einfacheren Frage an. Sie kann ich ganz klar für alle unsere Produkte mit einem Ja beantworten. Die pädiatrischen Entwicklungspläne sind vereinbart, und in die Studien, die wir jetzt für Sofosbuvir und vor wenigen Wochen auch für Ledipasvir/Sofosbuvir vorgelegt haben, werden Patienten ab drei Jahren eingeschlossen. Das heißt, die nächste Kohorte ist schon in Arbeit; aber man fängt natürlich mit den älteren Kindern, den Jugendlichen, an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist klar.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Insofern arbeiten wir weiterhin daran. Ob das, was Elimination angeht, in diesem Rahmen Sinn macht, sei dahingestellt. Aber es eliminiert eben nicht spontan bei jedem Kind, und dann sind es halt wenige Kinder; aber diesen Kindern kann schlussendlich geholfen werden. So muss man es meines Erachtens zusammenfassen.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Es ist bedauerlich, dass Herr Professor Grandt von der AkdÄ nicht da ist, weil ich eine ganze Reihe von Fragen an ihn hätte. Nun hoffe ich, dass Sie vielleicht die eine oder andere Frage beantworten können.

Es geht zum einen um die Frage der Interferon-Therapie bei Kindern. Wir haben sowohl Ihren Ausführungen als auch der Fachinformation entnommen, dass damit Wachstumsstörungen usw. verbunden sind und insbesondere während der Wachstumsphase dies möglichst nicht gemacht werden sollte. Ist es de facto dann nicht so, dass sie eigentlich vor Abschluss der Pubertät – das Wachstum bei den jungen Männern ist dann wahrscheinlich sowieso erst ungefähr mit 18 Jahren zu Ende, bei den Mädchen ein bisschen früher – überhaupt nicht mit gutem Gewissen behandelt werden können? Sieht die Realität also so aus, dass die Therapie aufgeschoben wird, oder haben Sie Kenntnis, dass mit Interferon tatsächlich behandelt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Da sind wir meines Erachtens tatsächlich überfragt; da wären tatsächlich die klinischen Experten die richtigen Ansprechpartner.

Es gibt spezifische Gastroenterologen, die bei Kindern und Jugendlichen tätig sind. Das sind in Deutschland extrem wenige, nur zwei oder drei. Es gibt Leitlinienempfehlungen für die Behandlung von Kindern und Adoleszenten, und daraus würde ich jetzt einfach einmal schließen, dass, wenn es denn nützt, Kinder und Jugendliche auch behandelt werden. Allerdings würde ich auch vermuten – aber noch einmal, das ist eine Vermutung; die Fachinformation besagt dazu sehr klar, im Bereich von Nutzen und Risiko sollte abgewogen werden –, dass da tatsächlich abgewogen und im Zweifel zugewartet wird, wenn es denn klinisch möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Damit sind wir aber im spekulativen Bereich, nicht? – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine Frage zur Leberzirrhose. Beim größten Teil der Patienten wurde ja gar keine Diagnostik gemacht. Es wurde überhaupt nicht diagnostiziert, ob da etwas vorliegt oder nicht, jetzt einmal eher vorsichtig gesagt. Wir wissen also nicht so ganz genau, ob von denjenigen Patienten, die hier in den Studien eingeschlossen waren, nicht vereinzelte doch eine Leberzirrhose bereits hatten. Also, es kommt auch schon vor?

(Frau Dransfeld [Gilead] nickt)

– Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Fragen, Antworten? – Keine. – Frau Dransfeld, fassen Sie zusammen, wenn Sie zusammenfassen möchten. Wiederholen Sie den Appell, den Sie eingangs geäußert haben.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Vielen Dank. – Ich glaube, die Zusammenfassung kann man so kurz halten wie die Anhörung. Die Frage lautet: Ist Sofosbuvir/Ribavirin verträglicher als Interferon-basierte Regime, ja oder nein? Wir sind der Auffassung, ja, und ich hoffe, wir konnten dies klar darlegen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Bitte werten Sie die Kürze der Anhörung nicht als Mangel an Interesse. Aber manche Dinge sind so oft diskutiert, dass man sie nicht immer wieder diskutieren muss. Es ist wirklich schade, dass Herr Grandt nicht da war, weil man an ihn noch zwei, drei Fragen hätte adressieren können. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben.

Damit beenden wir diese Anhörung. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.46 Uhr