

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Solriamfetol D-548

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. September 2020
von 14:00 Uhr bis 14:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Jazz Pharmaceuticals:**

Herr Löchle

Herr Dr. Yildiz

Herr Dr. Koch

Herr Dr. Schnorpfeil

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Morys

Frau Knierim

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.:**

Frau Schwegk

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer der **Universität Witten/Herdecke:**

Her PD Dr. Kallweit

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im §35a-Verfahren. Es geht um den Wirkstoff Solriamfetol zur Behandlung eines Teilgebietes, nämlich der Narkolepsie. Wir haben als Basis der heutigen Nutzenbewertung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben, zum einen Jazz Pharmaceuticals als pharmazeutischer Unternehmer, dann als weiteres pharmazeutisches Unternehmen Takeda Pharma Vertriebs GmbH, als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Ulf Kallweit von der Universität Witten/Herdecke, dort Leiter der Ambulanz für Narkolepsie, und von den Pharmaverbänden haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Wir führen wieder ein Wortprotokoll. Dementsprechend muss ich die Anwesenheit feststellen. Für die Firma Jazz als pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein zum einen Herr Löchle, Herr Dr. Yildiz, Herr Dr. Koch, Herr Dr. Schnorpfeil. Für Takeda sind da: Herr Dr. Morys und Frau Knierim, für den vfa Herr Rasch und Herr Werner, für den BPI Frau Schwegk und Herr Dr. Wilken. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Erkennbar nicht. Dann sind wir vollständig. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, bezogen auf den Wirkstoff und das Anwendungsgebiet sowie auf die Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das für Jazz? – Herr Löchle, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Löchle (Jazz): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Einladung zur Anhörung zu Solriamfetol. Ich möchte uns zunächst kurz vorstellen, bevor ich auf die inhaltlichen Punkte zu sprechen komme. Mein Name ist Thorsten Löchle, und ich bin Leiter der Geschäftseinheit Neuroscience bei Jazz Pharmaceuticals. Gleichzeitig eingewählt haben sich Herr Dr. Mario Yildiz, Neurologe und Medical Advisor, Herr Dr. Andreas Koch, Medical Director Neuroscience und Dr. Willi Schnorpfeil von Value & Dossier, die uns bei dem Dossier unterstützt haben.

Wie bereits erwähnt, sprechen wir heute über unser Präparat Sunosi mit dem Wirkstoff Solriamfetol in der Indikation Narkolepsie. Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene Erkrankung, für die bislang keine kurative Behandlungsmöglichkeit besteht. Narkolepsie kann bereits in relativ jungem Alter auftreten und führt für die betroffenen Patienten und ihr Umfeld zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen, die ein Leben lang anhalten. Narkolepsie ist symptomatisch dadurch gekennzeichnet, dass alle Patienten an übermäßiger Tagesschläfrigkeit leiden, die durch unvermittelte und unkontrollierbare Einschlafattacken gekennzeichnet ist. Die exzessive Tagesschläfrigkeit der Narkolepsie ist nicht mit einer bloßen Müdigkeit gleichzusetzen, da sie auch in unangemessenen und vollkommen unvorhergesehenen Situationen wie beispielsweise in der Schule, während der Arbeitszeit oder beim Autofahren auftritt. Junge Patienten erleiden häufig ein Leben lang soziale und berufliche Nachteile, da sie durch die unkontrollierbaren Einschlafattacken oft nicht in der Lage sind, eine Berufsausbildung oder ein Studium abzuschließen. Besonders beim Autofahren kann es zu gefährlichen Einschlafattacken kommen, so dass ein erhöhtes Unfallrisiko vorliegt. Dies führt nicht nur zu erheblichen Beeinträchtigungen für die Betroffenen, sondern kann zugleich in einer Gefährdung ihres Umfeldes resultieren. Übermäßige Tagesschläfrigkeit stellt insofern eine hohe Belastung für die Patienten und deren Umfeld dar.

Solriamfetol ist ein neues Medikament mit einem dualen Wirkprinzip aus Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und führt zu einer deutlichen Reduktion der Tagesschläfrigkeit, also einer

höheren Wachheit der Patienten während des Tages, die durch andere Medikamente in diesem Ausmaß so nicht erreicht wird. In der Folge berichten die Patienten über eine signifikante Verbesserung ihres Gesundheitszustandes. Sie zeigen insgesamt einen besseren Gesundheitszustand und eine bessere Vitalität während des Tages.

Wir haben in unserer Stellungnahme im Wesentlichen drei Punkte der Bewertung des IQWiG aufgegriffen, um darzulegen, dass wir die vorgelegten Daten für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Solriamfetol als geeignet ansehen. Diese drei Punkte betreffen die Studiendauer, die Dosierung und die Begleitmedikation. Die Studiendauer entspricht der im Anwendungsgebiet üblichen und von der Zulassungsbehörde im Zusammenhang mit der Erkrankung des Schlafes geforderten Studiendauer. Zudem konnten wir Langzeitdaten über ein Jahr präsentieren, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol bestätigen. Das feste Dosierungsschema in der Studie 14-002 entspricht unseres Erachtens den Vorgaben der Fachinformation. Die Begleitmedikation ist für die Betrachtung des Nutzens und des Zusatznutzens von Solriamfetol von untergeordneter Bedeutung.

Warum ist es uns wichtig, dass die Daten als geeignet angesehen werden? Patienten mit Narkolepsie mit dem Primärsymptom exzessive Tagesschläfrigkeit haben nach wie vor einen hohen Behandlungsbedarf, was etwa durch die Daten des europäischen Narkolepsieregisters aufgezeigt wird. Wir haben in unserem Dossier über indirekte Vergleiche dargelegt, dass Solriamfetol nicht nur eine zusätzliche Therapieoption für Narkolepsiepatienten bietet, sondern darüber hinaus einen Nutzen und Zusatznutzen, der aus der deutlich besseren Reduktion der Tagesschläfrigkeit resultiert.

Mit Solriamfetol erreichen viele Patienten Werte auf der ESS Epworth Sleepiness Scale, die dem Normbereich entsprechen. Um dies noch einmal zu verdeutlichen: Diese Patienten sind dann beispielsweise in der Lage, ihre Berufsausbildung abzuschließen oder regulär einer Arbeit nachgehen zu können. Wir sehen die Studienlage von Solriamfetol in der seltenen Erkrankung Narkolepsie als geeignet an, um die Vorteile von Solriamfetol gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu demonstrieren. – Wir freuen uns auf die Diskussion und Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Löchle, für diese Einführung. Ich schaue jetzt in die Runde. Gibt es Fragen? – Leider haben wir heute in der Anhörung keinen Kliniker dabei. – Wer möchte fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte. – Herr Vervölgyi, darf ich kurz etwas sagen? Ich hätte an die Kliniker die Frage gerichtet, ob es schon Erkenntnisse gibt, die möglicherweise Anhaltspunkte dafür geben könnten, wie Solriamfetol im Vergleich zu anderen in dieser Indikation eingesetzten Wirkstoffen steht. Einer der Kliniker hat Stellung genommen und gesagt, das Argument, 12-Wochen-Studiendauer ist zu kurz, sei hier nur eingeschränkt tragfähig, weil bei Medikamenten, die wie der in Rede stehende Wirkstoff innerhalb von Stunden und rein symptomatisch wirksam seien, das heißt, die keine Krankheitsmodulation bewirkten, eine Beurteilungsdauer von zwölf Wochen zunächst ausreichend sei, und da ein Stück weit die Aussage, zwölf Wochen sind zu kurz, hier ins Leere ginge. Vielleicht könnten Sie dazu, Herr Vervölgyi, wenn Sie Ihre Frage stellen, auch zwei, drei Takte sagen. Das war die Stellungnahme, die Herr Kallweit von Witten/Herdecke abgegeben hatte. Darüber werden wir uns mit Sicherheit unterhalten müssen und uns damit auseinandersetzen haben. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, Herr Hecken. – Genau darauf wollte ich eingehen. Die Stellungnahme habe ich gelesen. Auch wenn man hier davon ausgeht – – Es ist eine rein symptomatische Behandlung, ja. Trotzdem sind die Patienten chronisch krank und erhalten Solriamfetol oder die Vergleichstherapien jeweils über Jahre hinweg. Auch wenn die Anflutung und die Wirksamkeit bezogen auf gewisse Para-

meter vielleicht schnell eintritt, geht es in der Nutzenbewertung darum, zu schauen, wie das im Vergleich zur Vergleichstherapie und über einen längeren Zeitraum ist und das nicht nur für die Wirksamkeitsendpunkte, sondern selbstverständlich auch für die Nebenwirkungen, die in der Bewertung auch eine Rolle spielen, und zwar eine große Rolle. Da sind sicherlich Daten von unter zwölf Wochen – – Da muss man sagen, wir haben hier den indirekten Vergleich, der eigentlich nur über acht Wochen geht, weil alle Vergleichsstudien nicht länger als acht Wochen sind. Da muss man sich schon fragen, ob das eine ausreichende Studiendauer ist. Es gibt nun verschiedene Situationen – – Das ist auch in der Nutzenbewertung so gewesen, auch immer mal in den Studiendauern, auch in der chronischen Situation, die unter 24 Wochen ging, was eigentlich üblich ist, aber unter zwölf Wochen, daran kann ich mich nicht erinnern. Von daher wäre meine Frage, ob der pU sich dazu äußern kann. Aber ich würde sagen, das ist in der Situation als zu kurz anzusehen, vor allem im Hinblick auf die Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Also dann noch mal an den pU: Bitte noch Ihre Ratio für diese zwölf Wochen und vielleicht noch ein wenig Bewertung aus Ihrer Sicht zu diesem Kritikpunkt, den das IQWiG aufgemacht hat. – Herr Löchle.

Herr Löchle (Jazz): Recht herzlichen Dank für die Frage, Herr Vervölgyi. – Ich werde versuchen, so gut wie möglich darauf zu antworten. Aus unserer Sicht gibt es formal zwei wesentliche Gründe, warum zwölf Wochen ausreichen sollten. Das eine ist – das ist auch in dem Beratungsgespräch vom G-BA so empfohlen worden –, dass zwölf Wochen als Studiendauer ausreichend sein sollten, und zum anderen gibt die EMA in ihrer Guideline vor, dass für Insomnien – es gibt leider keine Guidelines in der EMA für Narkolepsie – zwölf Wochen die ausreichende Studiendauer sein sollte. Des Weiteren sehen wir in unseren Studien, dass wir bereits nach einer Woche eine gute Wirksamkeit erzielt haben und die dann über zwölf Wochen im doppelblinden randomisierten Stadium erhalten bleibt. Wir sehen also, dass keine Effektverzerrung auf unserer Seite stattfindet. Darüber hinaus haben wir – wir haben auch den Bereich Nebenwirkungen usw. – über 52 Wochen im Singlearm die Patienten noch verfolgt und gesehen, dass die über die 52 Wochen zu einer stabilen Wirksamkeit führen, aber nicht zu einer erhöhten Nebenwirkungsproblematik in der Dauertherapie führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Löchle. – Ich bin jetzt etwas irritiert, weil Sie auf die Beratung beim G-BA rekurrieren und sagen, da sei insoweit beraten worden, als gesagt worden sei, es seien zwölf Wochen ausreichend. Wir suchen das gerade und können es spontan nicht finden, weil das eigentlich gerade mit Blick auf die Nebenwirkungsprofile etc. pp. unserer Beratungspraxis widerspricht. Könnten Sie mir da mal auf die Sprünge helfen? Vielleicht werden wir währenddessen auch fündig. – Bitte, Herr Löchle.

Herr Löchle (Jazz): Ich würde an dieser Stelle, wenn Sie erlauben, an Herrn Dr. Schnorpfeil weiterleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Dr. Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz): Wir waren im Beratungsgespräch, und da findet sich im Protokoll die Passage, dass „direkt vergleichende Studien in der Indikation bis zu zwölf Wochen ausreichend sein können“. Das haben wir zum Anlass genommen, dass die zwölf Wochen akzeptiert werden können. Wir haben es so interpretiert, wie es Herr Löchle ausgeführt hat. Dadurch, dass wir die Langzeitdaten über 52 Wochen vorlegen können, die Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen über ein Jahr beobachtet worden sind, haben wir tatsächlich ausreichende Daten, um auch für die Langzeitbetrachtung Evidenz bereitstellen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erstens direkt vergleichend und zweitens haben Sie auch sicher den zweiten Halbsatz des ersten Teiles des Satzes parat, den Sie gerade vorgelesen haben? „... können geeignet sein, jedoch“ – und dann kommt der entscheidende Punkt – „könnte daraus für eine Langzeitwirkung etc. pp. keine Folgerungen abgeleitet werden.“ Das ist der zweite Absatz, der dahinter kommt. Den hatten wir auch gefunden.

Herr Dr. Schnorpfel (Jazz): Ich habe es aktuell nicht eins zu eins vorliegen, aber wenn Sie das so vorlesen, dann stimmt das schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann es Ihnen vorlesen, ja, nur damit wir es richtig im Protokoll haben. Selektives Zitieren ist immer nicht so gut. – Okay. Jetzt habe ich noch mal Herrn Vervölgyi, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch etwas ergänzen, nämlich: Selbst wenn man sagen würde, zwölf Wochen wären in Ordnung, haben wir hier trotzdem einen indirekten Vergleich. Der indirekte Vergleich muss dann auch zwölf Wochen lang sein, aber wir haben als Vergleichszeit nur acht Wochen. Dann würde auch das Argument mit den zwölf Wochen nicht gelten.

(Zuruf)

– Ja. Ach so. – Ein weiteres Argument in den Stellungnahmen –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich eben gesagt. Im ersten Satz ist die Rede von direkt vergleichenden Studien; hier haben wir den indirekten Vergleich, also schon mal okay, und dann kommt noch der zweite Halbsatz. Okay. – Bitte schön, Herr Vervölgyi, ich wollte Sie nicht unterbrechen. Aber jetzt haben wir es auch im Protokoll.

Herr Dr. Vervölgyi: – ist, dass – und daran schließt sich meine Frage an –, aus ethischen Gründen eine längere Studie placebovergleichend nicht angemessen wäre. Meine Frage wäre, warum Sie keine direkt vergleichende Studie gemacht haben, weil Modafinil und Natriumoxybat schon langjährig zugelassen sind. Für Pitolisant wäre es schwierig gewesen, aber bei den anderen beiden wäre es doch zumindest eine Option gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Löchle, bitte.

Herr Löchle (Jazz): Ich würde gerne, wenn Sie erlauben, an Herrn Dr. Koch weiterleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Koch, bitte.

Herr Dr. Koch (Jazz): ... (akustisch unverständlich). Zum einen ist es –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Koch, könnten Sie etwas näher ans Mikrofon gehen? Sie sind nur fragmentarisch zu verstehen.

Herr Dr. Koch (Jazz): Bin ich jetzt besser zu verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nicht besser.

Herr Dr. Koch (Jazz): Ich hoffe, man kann mich trotzdem verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es besser. Also faktisch in den Bildschirm reinkrabbeln, und dann geht es. Vielleicht auch den Gebissstatus überprüfen. Bitte.

Herr Dr. Koch (Jazz): Vielen herzlichen Dank für die Frage, die ich gern beantworten möchte. – Zum einen ist es so, dass das IQWiG durchaus Brückenkomparatorstudien oder Vergleiche zulässt, das andere ist, dass zum einen die Sache der doppelblinden placebokonfigurierten Studien hier mit Natriumoxybat prinzipiell eigentlich nicht möglich ist aufgrund der doppelten Einnahme, die nachts erfolgen muss, und da ist eine Verblindung nicht möglich. Zum anderen war der gewählte Endpunkt bzw. das, was man unsererseits untersuchen wollte, die exzessive Tageschläfrigkeit. Von daher hat man sich an die Brückenkomparatoren Placebo gehalten. Das ist der Hauptgrund, warum wir keine direkte Vergleichsstudie aufgesetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, eine kurze Nachfrage dazu. Nicht verblindbar ist natürlich nicht wahr. Es gibt Techniken, in einer Situation, in der die Gabe unterschiedlich ist und auch eine nächtliche Gabe, zum Beispiel durch ein Double-Dummy-Verfahren, trotzdem eine Verblindung aufrechtzuerhalten. Das Argument verstehe ich nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Herr Koch zum Double-Dummy.

Herr Dr. Koch (Jazz): Mein Einwand ist: Ich gehe davon aus, dass es nicht ursprünglich angedacht war und deshalb wurde Placebo als Komparator hier eingesetzt. Dieses Studiendesign wurde durch die FDA für die Zulassung akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Danke schön. Weitere Fragen? – Niemand mehr. Dann scheint alles gesagt zu sein. Das ging sehr flott. pU, möchten Sie noch drei, vier Sätze sagen? Es gibt relativ wenig zu diskutieren. Die entscheidende Frage ist: Reicht der indirekte Vergleich, reichen die zwölf Wochen? Damit werden wir uns zu beschäftigen haben und daraus abgeleitet beantwortet sich alles andere. – Wer möchte aus Ihrer Sicht kurz zusammenfassen? Herr Löchle, machen Sie das wieder?

Herr Löchle (Jazz): Ja, das mache ich gern wieder. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Möglichkeit, ein kurzes Schlussstatement geben zu können. Wir bedanken uns für die kurzen Fragen und die konstruktive Atmosphäre. Wir sehen bei Solriamfetol in beiden Dosierungen einen hohen Anteil von Patienten, für die sich sowohl bei den primären Endpunkten der ESS Epworth Sleepiness Scale, einem Patientenfragebogen und bei dem objektiv gemessenen multiplen Wachbleibetest als auch beim Gesundheitszustand und der Lebensquantität, insbesondere der Vitalität eine signifikante Verbesserung eingestellt hat. Die Effekte bleiben erhalten, wie die Langzeitdaten der Studie 14-005 demonstrieren. Mit Solriamfetol wird eine Verbesserung der Hauptsymptomatik der Narkolepsie, der exzessiven Tagesschläfrigkeit erreicht, was für viele Patienten die Rückkehr in einen normalen Gesundheitszustand bedeutet. Wir sehen die von uns vorgestellten indirekten Vergleiche als geeignet an, um einen Nutzen und Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu zeigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier kurz diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einzubeziehen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen, die extern zugeschaltet waren und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:24 Uhr