

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Elbasvir/Grazoprevir (D-745)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. März 2022

von 14:30 Uhr bis 14:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Blaak

Frau Grüninger

Frau Rettelbach

Frau Walz

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

Herr Dr. Mauss

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen – erneut für diejenigen, die den ganzen Tag schon dabei sind – im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Anhörungstag am Montag. Wir sind bei der chronischen Hepatitis C bei einem neuen Anwendungsgebiet von Elbasvir/Grazoprevir, jetzt für Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 15. Februar 2022. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Dr. Mauss von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, der dagnä, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für MSD Sharp & Dohme, sind zugeschaltet Herr Dr. Blaak, Frau Grüninger, Frau Rettelbach und Frau Walz, für die dagnä Herr Dr. Mauss, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Rascher und Herr Dr. Wille sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der bei diesem schönen Wetter nichts Besseres zu tun hat, als dieser Anhörung beizuwohnen? – Nein, kein zugelaufener Gast; wir sind unter uns.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung zu adressieren. Anschließend würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Frau Rettelbach, bitte.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir auch in diesem Verfahren auf unsere Sicht der Dinge eingehen können. Wie das bei uns üblich ist, möchte ich zunächst meine Kollegen vorstellen. Das ist zum einen Frau Grüninger, die als Vertreterin von HTA das Dossier erstellt hat, Frau Walz, Managerin Market Access, und Herr Blaak, unser Kollege von Medical Affairs. Ich bin Anja Rettelbach und koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Elbasvir/Grazoprevir wird – Sie haben es eingangs gesagt – zur Behandlung der chronischen Hepatitis C angewendet. Das ist im deutschen Versorgungsalltag bereits eine langwierige und wichtige Therapieoption für Erwachsene. Diesem Verfahren liegt eine Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zugrunde. Die Zulassung und auch die Nutzenbewertung stützen sich auf Daten der nicht randomisierten, nicht vergleichenden offenen multi-zentrischen klinischen Phase-IIb-Studie MK-5172-079. In dieser Studie wird eine Heilungsrate von 100 Prozent erzielt. Alle 22 Patienten erreichten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24, nach Ende der Therapie. Dabei traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Elbasvir/Grazoprevir auf. Kein Patient verstarb oder brach die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab.

Veröffentlichte Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur zVT legen nahe, dass sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Elbasvir und Grazoprevir sowie der zVT keine wesentlichen Unterschiede für die betrachteten Patientenpopulationen ergeben. Pädiatrische Studien stellen immer eine besondere Herausforderung in Bezug auf die der frühen Nutzenbewertung zugrunde liegenden Methodik dar. Das ist auch in diesem Verfahren der Fall. Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns lässt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet gegenüber der zVT daher kein Zusatznutzen ableiten. Wir möchten aber festhalten, dass Elbasvir/Grazoprevir für die Jugendlichen und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen Hepatitis C der Genotypen 1 oder 4 eine hochwirksame, sehr gut verträgliche Therapieoption darstellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Einführung. – Fragen, bitte! – Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ein kurzer Kommentar und dann eine Frage. In den letzten Jahren wurden auch von anderen pharmazeutischen Unternehmen lobenswerterweise bei Kindern die direkten antiviralen Wirkstoffe zur Behandlung und Eradikation der chronischen Hepatitis C zugelassen. Wir können jetzt Gott sei Dank auf Interferon-haltige Therapieregime verzichten. Die neuen Wirkstoffe haben eine hohe Ansprechrage; das haben Sie gerade dargestellt. Leider gibt es keine Daten zu Vergleichstherapien. Das ist auch schwierig, wenn man eine 100-prozentige Responserate hat.

In der Literatur habe ich gelesen, dass die Studie an Kindern von 3 bis 11 Jahren vorgenommen worden ist. Herr Wirth hat in einem Übersichtsartikel einen Kongressbericht kommentiert. Da waren es 49 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis unter 18 Jahren. Davon haben alle sehr gut angesprochen. 81 waren therapienaiv, 96,5 Prozent hatten Genotyp 1a oder 1b. Kommt auch noch eine Zulassung für die kleineren Kinder? Denn das wäre nötig, wenn wir die Kleinen behandeln. Wir haben Alternativpräparate, aber der Vorteil dieses Produktes ist die einmalige Gabe pro Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Ich gebe die Frage weiter an den pU.

Frau Walz (MSD): Vielen Dank, Herr Rascher, für die Frage. Sie haben recht, wir haben Studiendaten für Kinder ab 3 Jahren. Allerdings haben wir bei der EMA erst ab 12 Jahren eingereicht. Inwiefern noch etwas kommt, ist eine globale Entscheidung. Dazu kann ich momentan leider keine Aussage machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Walz. – Weitere Fragen? – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Uns ist noch aufgefallen, dass in der Zulassung für das Mittel bei den Virussubtypen 1a und 4 eine Kombination mit Ribavirin und möglicherweise eine Verlängerung der Therapiedauer über 16 Wochen zumindest in Betracht gezogen werden soll. Das spielt bei den Ergebnissen, die hier gefunden worden sind, glücklicherweise keine Rolle. Aber da wäre meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wird das auch für diese Patientengruppe noch in Erwägung gezogen, oder laufen entsprechende Studien, die diese Vorgaben oder Empfehlungen der Fachinformation berücksichtigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Was sagt der pU dazu? – Herr Blaak.

Herr Dr. Blaak (MSD): Es ist in der Tat so, dass die Zulassung für Elbasvir/Grazoprevir bei Erwachsenen etwas anders aussieht. Bei Genotyp 1a mit hoher Viruslast, auch mit entsprechenden Resistenzen ist die Empfehlung, 16 Wochen plus Ribavirin zu behandeln. Bei der Kinderzulassung ist das anders. Alle Kinder wurden 12 Wochen behandelt, ohne Ribavirin, ausschließlich mit Elbasvir und Grazoprevir. Alle haben zu 100 Prozent angesprochen, also mit einer SVR von 100 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blaak. – Herr Wille, eine Nachfrage.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ist das tatsächlich die offizielle Zulassung für Kinder? Denn das habe ich in der Fachinformation, die mir vorliegt, noch nicht gesehen. Vielleicht ist die auch nicht die aktuellste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Blaak.

Herr Dr. Blaak (MSD): Die Zulassung ist in der Tat so, dass Kinder nur 12 Wochen behandelt werden, ohne Ribavirin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das okay, Herr Wille? – Okay. Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich habe eine Frage zum Stellenwert dieser Kombination nicht nur bei Kindern und Jugendlichen, sondern auch bei Erwachsenen. Wir haben immerhin zwei Kombinationen, die pangenotypisch wirken. In diesem Fall haben wir eine Begrenzung auf Genotyp 1 und 4. Das ist ähnlich wie bei Ledipasvir/Sofosbuvir, wo wir auch eine Begrenzung auf bestimmte Genotypen haben. Insofern die Frage: Wie hoch ist der Stellenwert? Greift man nicht eher auf die pangenotypisch wirkenden Kombinationen zurück – das wäre eine Frage an die Kliniker –, zumindest bei therapienaiven Patienten? Der Vorteil dieser Kombination – so habe ich das in dem letzten Verfahren gelernt, auch wenn das da nicht so richtig adressiert worden ist – ist die Wirksamkeit bei niereninsuffizienten Patienten. Das dürfte bei Jugendlichen nicht die ganz große Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Mauss, bitte.

Herr Dr. Mauss (dagnä): In Sachen Niereninsuffizienz hat sich inzwischen etwas geändert. Sofosbuvir kann auch bei niereninsuffizienten Patienten eingesetzt werden. Insofern hat sich da ein erfreulicher Fortschritt ergeben. Man hat nicht mehr die Einschränkung bei einer pangenotypischen Therapie. Dann gäbe es auch noch Glecaprevir/Pibrentasvir für niereninsuffiziente Patienten. Das heißt, Sie haben recht. Deutschland ist ein bisschen einzigartig weltweit für MSD, weil sich das Produkt über die Preisgestaltung im Markt gehalten hat. Es ist gut verträglich, es ist bei den Genotypen eingeschränkt, und es ist in anderen Ländern verdrängt worden. In Deutschland ist es noch präsent. Es hat dadurch seinen Platz, dass es vor allem in dem Segment 1b eine sehr gute Wirkung hat. Das deckt es gut ab.

Bei den Kindern ist es so, dass wir sowohl für Jugendliche und ältere Kinder – um die geht es jetzt – als auch für kleinere Kinder ab 3 Jahren – das wurde vorhin schon erwähnt – zwei zugelassene pangenotypische Regime haben, was eigentlich eine gute Basis ist. Ich persönlich habe nichts dagegen, wenn ein weiteres Produkt dazukommt, aber es stößt nicht in eine Lücke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mauss. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank!)

Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Eine kurze Bemerkung zum Zulassungsstatus. Die beiden pangenotypische Präparate sind für Kinder ab 3 Jahren zugelassen, das andere, Sofosbuvir/Velpatasvir, ist, soviel ich weiß, erst ab 6 Jahren zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Frau Wenzel-Seifert, okay?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja!)

Frau Schütt, GKV.

Frau Dr. Schütt: Guten Tag! Ich habe eine Frage bezüglich der Fachinformation und der Zulassung, was vorhin schon gefragt wurde. Ich habe es noch nicht ganz verstanden. Sie haben gesagt, dass das bei Kindern grundsätzlich 12 Wochen lang ohne Ribavirin angewendet wurde. Wird die Fachinformation dementsprechend angepasst werden? Im Moment ist der Wortlaut der Fachinformation anders. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schütt. – Wer macht das vom pU?

Frau Walz (MSD): Danke für Ihre Nachfrage. Im Moment ist die Fachinformation schon auf dem aktuellen Stand. Es ist vielleicht nicht sofort ersichtlich, weil es eine kleine Fußnote ist. Diese Fußnote bezieht sich nur auf die Erwachsenen. Das heißt, wenn man die Fachinformation ohne die Fußnote liest, könnte man meinen, dass das mit Ribavirin auch so ist. Aber die Studienlage ist, dass man die 12 Wochen untersucht hat. Es war eine SVR-Rate von 100 Prozent. Das ist so in der Fachinformation abgedeckt. Die Einschränkung wäre nur, wenn es zum Beispiel die höhere Viruslast bei Erwachsenen wäre. Aber das haben wir bei Kindern

nicht, da in der Studie auch bei höheren Viruslasten eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schütt, ist die Frage beantwortet?

(Frau Dr. Schütt: Ja, danke sehr!)

Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich hatte die gleiche Frage wie Frau Schütt, weil sich das aus unserer Sicht aus der Fachinformation so nicht ergibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritik? – Herr Dr. Mauss.

Herr Dr. Mauss (dagnä): Ich habe gerade geschaut, ob ich einen Aussetzer hatte. Aber Eplusa ist tatsächlich ab 3 Jahren zugelassen, mit einem Granulat, damit Kinder es besser zu sich nehmen können, wenn sie keine Tabletten schlucken. Das war jetzt mein Fehler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Keine weiteren Fragen mehr? – Da gibt es, glaube ich, auch nicht viel zu diskutieren. Möchte der pU noch zwei, drei zusammenfassende Bemerkungen machen? – Frau Rettelbach.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – ich möchte ganz kurz am Ende die Möglichkeit ergreifen, etwas zu sagen. Wir hatten die Möglichkeit, die Irrungen und Wirrungen unserer Fachinformation klarzustellen. Die Diskussion hat sich schon dafür gelohnt, dass wir die Gelegenheit hier nutzen konnten, auch um darzustellen, dass es sich bei Elbasvir/Grazoprevir um eine zusätzliche Therapieoption für diese Kinder und Jugendlichen handelt, die hochwirksam und sehr gut verträglich ist.

Mir liegt aber noch eine ganz andere Sache am Herzen. Ich habe das AMNOG als lernendes System erlebt. Die Studien bei Kindern und Jugendlichen, die den Anforderungen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung genügen, sind kaum durchführbar, Gott sei Dank, weil nicht so viele Kinder erkranken. Wir, MSD, stehen natürlich zu unserer ethischen Verantwortung, wir machen diese Studien und stellen uns der Herausforderung bei der frühen Nutzenbewertung, selbst wenn aufgrund der Limitation dieser Studien sicherlich kein Zusatznutzen nachweisbar ist. Aber vielleicht lässt sich in Zukunft ein Weg finden, den Besonderheiten dieser klinischen Studien auch an Kindern in der frühen Nutzenbewertung mehr Rechnung zu tragen. Das wäre super. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. Sie wissen, wir haben in der einen oder anderen Situation schon Evidenztransfers vorgenommen. Nur ist das hier schwierig, weil wir in der Erwachsenenpopulation keinen Zusatznutzen hatten. Das sei jedoch nur am Rande bemerkt. Wir sind uns der Limitation bei Kinderstudien durchaus bewusst und versuchen, wenn es irgendwelchen Honig zu saugen gibt, zu antizipieren. – Ich bedanke mich bei Ihnen allen.

Damit sind wir am Ende dieser Anhörung und auch am Ende des heutigen Anhörungstages. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:48 Uhr