

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Baloxavir marboxil (D-626 + D-627)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Juni 2021
von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Roske

Frau Hipp

Herr Krausche

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Pletz

Herr Prof. Dr. Welte

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses nach einem warmen Wochenende, das uns allen den Nachtschlaf geraubt hat. Deshalb sind wir heute alle fit, leistungsfähig und haben unsere Blutdrucktabletten genommen, damit wir dann auf Betriebstemperatur kommen. Wir haben heute Anhörungen in den Stellungnahmeverfahren nach § 35 a. Wir beginnen mit Baloxavir marboxil zur Behandlung bzw. PEP einer Influenzainfektion, ein Verfahren, das heute im Stellungnahmeverfahren auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai 2021 rekurriert. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben wir drei Stellungnahmen erhalten, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Roche Pharma, den pharmazeutischen Unternehmer also, müssten anwesend sein Frau Dr. Roske, Frau Hipp und Herr Krausche, für die DGP müssten anwesend sein Herr Professor Dr. Pletz und Herr Professor Dr. Welte und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist außer den Mitgliedern des Unterausschusses noch jemand in der Leitung, der nicht abgefragt worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte des Wirkstoffs und der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Roche? – Okay, dann ist Frau Dr. Roske dran. Frau Roske, Sie müssen sich jetzt nur irgendwie mit dem Mikrofon zuschalten.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte darstellen dürfen. Bevor ich beginne, bitte ich, wenn Sie gestatten, meine Kollegen, sich kurz vorzustellen.

Frau Hipp (Roche Pharma): Guten Morgen! Mein Name ist Petra Hipp, ich bin für das Dossier verantwortlich.

Herr Krausche (Roche Pharma): Guten Morgen! Robert Krausche mein Name, ich bin für die statistischen Aspekte in diesem Projekt verantwortlich.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Mein Name ist Anne-Eve Roske, und ich bin Teamleiter in der HTA-Abteilung bei Roche. – Baloxavir marboxil, im Weiteren als Baloxavir bezeichnet, wird zur Behandlung von Patienten mit unkomplizierter Influenza sowie zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet. Baloxavir sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden. Was bedeutet Influenza, also echte Grippe? Typisch für eine Influenza ist der unerwartete und plötzliche Beginn der Erkrankung. Ohne Vorzeichen treten hohes Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, gefolgt von starken Kopf- und Gliederschmerzen auf. Es besteht ein starkes Krankheitsgefühl und eine Leistungsschwäche. Jeder, der das einmal erlebt hat, weiß genau, wovon ich auch aus eigenem Erleben spreche. In dieser Situation sucht man seine Hausärztin oder seinen Hausarzt auf, weil man nicht schul- oder arbeitsfähig ist. Für Tage ist die Handlungsfähigkeit massiv eingeschränkt, und die Dinge des täglichen Lebens bleiben unerledigt. Üblich in dieser Situation sind Bettruhe, viel trinken und Omas Hühnersuppe, wenn jemand diese für einen kocht. Ge-

gen hohes Fieber und starke Kopf- und Gliederschmerzen nimmt man aus der Hausapotheke Paracetamol. Es dauert meist eine Woche, bis die Symptome vorbei sind.

Baloxavir ist nach 20 Jahren jetzt das erste Arzneimittel zur Behandlung und Postexpositions-Prophylaxe der Influenza und das erste zugelassene Präparat einer neuen antiviralen Wirkstoffklasse. Bisherige Wirkstoffe verhindern nach der Vermehrung die Virenausschleusung aus den Wirtszellen. Baloxavir ist anders. Baloxavir greift zu einem sehr frühen Zeitpunkt in den viralen Replikationszyklus ein. Die Virusvermehrung wird unterbunden. Der neue Wirkmechanismus von Baloxavir führt zu den Vorteilen, die für Patienten, für Kontaktpersonen und nicht zuletzt die Gesellschaft in einer Grippe-welle relevant sind. Welche Vorteile sind das? Wir haben anhand der Evidenz aus vier randomisiert kontrollierten Studien die Vorteile von Baloxavir im Nutzendossier sowie in der Stellungnahme belegt. In der Postexpositions-Prophylaxe für Kontaktpersonen ohne Risiko für Influenza belegte Komplikation zeigt Baloxavir als Einmaldosis eine beträchtliche Reduktion des Anteils Personen mit Influenza Ansteckung, Fieber und/oder mindestens einem respiratorischen Symptom. Mit der Einmalgabe von Baloxavir werden signifikant die Zahl der Ansteckung und eine potenziell weitere Ausbreitung deutlich reduziert. Dabei waren die Nebenwirkungen auf Placeboniveau.

Wie sieht es nach einer Ansteckung aus? Wir betrachten jetzt die beiden Subpopulationen im zweiten Indikationsgebiet der Behandlung der Influenza. Das sind zum einen Patienten ab 12 Jahre ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen, zum anderen Patienten mit Risiko für Komplikationen. Für die Therapie bei Patienten ohne Risiko für Komplikationen zeigt Baloxavir als Einmaldosis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer symptomatischen Therapie signifikante Vorteile für die Zeit bis zum Abklingen der Symptomatik, insbesondere für die Leitsymptome Fieber, Schüttelfrost sowie Muskel- und Gelenkschmerzen; beträchtliche Vorteile für die Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung. Das war unter Baloxavir im Median nur ein einziger Tag, unter symptomatischer Therapie vier Tage. Die Ergebnisse dieser Population wurden zu unserem Bedauern wegen Zweifeln an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht bewertet.

In unserer Stellungnahme haben wir die Wahl von Paracetamol als die geeignetste symptomatische Therapie für alle Patienten ausführlich begründet. In unserer Stellungnahme haben wir zusätzlich ITT-Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte dargestellt, das heißt, Analysen auf Basis aller in die Studie aufgrund der klinischen Diagnose eingeschlossenen Patienten, unabhängig vom Nachweis der Influenza. Die Daten zur Verträglichkeit umfassten bereits im Dossier die Gesamtpopulation. Sowohl die Endpunkte zum Abklingen der Symptomatik zum Ende der Virusausscheidung als auch der Gesundheitszustand mit einer 15-Prozent-Schwelle zeigen signifikante, meist beträchtliche Vorteile für Baloxavir. Damit werden die Ergebnisse und Aussagen des Dossiers bestätigt.

Für Patienten mit Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen wurde in der Phase-III-Studie CAPSTONE-2 Baloxavir mit einer antiviralen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie verglichen. Baloxavir zeigt im Vergleich zu einer 5-Tage-Behandlung mit Neuraminidase-Hemmern als Einmaldosis in der Therapie beträchtliche Vorteile für die Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung.

Die Ergebnisse kurz zusammengefasst: Baloxavir ist anders und hemmt die Influenzaviren bereits vor der Vermehrung. Die Postexpositions-Prophylaxe reduziert die Zahl der Ansteckungen beträchtlich. Baloxavir reduziert beträchtlich die Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung und hat damit persönliche und gesellschaftliche Relevanz bei der Verhinderung der Ausbreitung. Therapie und Postexpositions-Prophylaxe sind jeweils eine Einmaldosis und garantieren damit höchste Zuverlässigkeit. Baloxavir ist durch eine Verträglichkeit auf Placeboniveau sicher in der Anwendung. In der Postexpositions-Prophylaxe hat Baloxavir für Personen ab 12 Jahren ohne Risiko für Komplikationen einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Baloxavir in der Therapie bei Patienten ab 12 Jahren mit Risiko für

Komplikationen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen, für Patienten ohne Risiko ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Roske. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker, Herrn Professor Pletz und Herrn Professor Welte ganz allgemein. Welchen Stellenwert hat aus Ihrer Sicht die PEP mit antiviralen Arzneimitteln bei Patientinnen und Patienten, die anderweitig gesund sind? Wir sprechen von der ersten Gruppe, die keine Risikofaktoren aufweisen und auch nicht zu vulnerablen Gruppen zählen. Frau Roske hat gerade aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers den Mehrwert unterstrichen. Wie sehen Sie das aus der klinischen Praxis? Wer möchte etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Herr Welte, soll ich etwas dazu sagen? – Die Postexpositions-Prophylaxe bei anderweitig Gesunden kommt bei uns in der Klinik häufig vor, und zwar ist die Influenza in der Wintersaison eine der häufigsten nosocomial erworbenen Infektionen mit einer gewissen Sterblichkeit. Wir haben in Jena einmal eine Analyse gemacht, die Sterblichkeit liegt bei 10 bis 12 Prozent. Wir wissen auch, dass die Influenza-Impfungen bei Weitem nicht so gut sind wie jetzt zum Beispiel die SARS-COV-2-Impfungen. Wir haben nach wie vor – das gilt deutschlandweit – im Pflegebereich eine unzureichende Influenza-Impfquote. Wenn wir in vulnerablen Bereichen Ausbrüche haben, dann sehen wir, dass das Personal immer mit involviert ist, und den Kolleginnen und Kollegen bieten wir dann auch eine Postexpositions-Prophylaxe bislang nur mit Oseltamivir an. Die wird zurückhaltend genommen, muss man sagen, weil Oseltamivir zwar relativ gut verträglich ist, aber gerade bei Jüngeren sehen wir schon immer wieder Übelkeit. Da halte ich sozusagen eine Postexpositionsprophylaxe bei jungen anderweitig Gesunden für einen Mehrwert mit einer besser verträglichen Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Pletz. – Herr Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich würde gerne noch eine Ergänzung machen. Wenn man das ganze Baloxavir-Paket anschaut, dann sieht man, dass die Viruslast mit Baloxavir deutlich schneller sinkt als mit Oseltamivir oder in der Placebogruppe. Gerade für die Krankenhäuser ist diese Frage der Viruslast eine sehr entscheidende, weil sie an die Frage der Isolation gekoppelt ist. Je länger die Viruslast hoch bleibt, umso mehr müssen wir Ressourcen aufwenden, um Patienten zu isolieren, und wir wissen leider, dass Patienten in Einzelzimmer-Isolation insgesamt eine schlechtere Versorgung bekommen, weil mit dem Umziehen und Ähnlichem da deutliche Defizite bestehen. Wir haben während der Corona-Pandemie und mit COVID-19 sehr ausgeprägt erlebt, wie das ist. Wenn wir hier also eine Medikation bekommen, die uns früher Entisolierung möglich macht, dann ist das auf jeden Fall ein Gewinn für die Kliniken. Natürlich haben wir keine ökonomischen Studien, keine pharmakökonomischen Studien dazu, aber ich bin ziemlich sicher, dass man das darstellen kann. Das ist ein Aspekt, der für Krankenhäuser gerade in einer epidemischen Situation entscheidend ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Welte für diese Ergänzung. – Jetzt noch mal Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Zu dem, was Herr Welte gesagt hat, wollte ich noch hinzufügen: Mir ist bei der Nutzenbewertung aufgefallen, dass man gewollt standardisiert vorgeht. Das ist bei Infektionen aber immer sehr schwierig; denn wir wissen, dass die Neuraminidase-Inhibitoren bei Influenza B so gut wie gar nicht wirken. Wenn wir eine B-dominierte Saison haben, wie zum Beispiel die Saison 2017/2018, die außerordentlich schwer ausgefallen ist, dann können wir nicht auf das Oseltamivir

bauen, weil das einfach nicht funktioniert. Da hat Baloxavir einen weiteren Vorteil, der in der Nutzenbewertung allerdings nicht so richtig zum Tragen kam, weil sozusagen die Betrachtung der Saison ob A- oder B-dominiert hier initial nicht vorgesehen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Jetzt habe ich Frau Dr. Wieseler vom IQWiG. – Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde gern auf Ihre Ausführungen, Frau Roske, zurückkommen. Ich denke, wir sind uns einig, was die Ergebnisse bei der Postexpositionsprophylaxe angeht und vermutlich auch zu einem großen Teil bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko. Die Diskrepanz besteht in der Einschätzung der Studien zur Behandlung von Patienten ohne Risiko. Da geht es um die Frage, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt ist. Sie haben jetzt darauf abgehoben, dass wir die Wahl von Paracetamol kritisiert hätten, und in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, welche anderen Präparate rein theoretisch infrage kommen, aber in der Studie nicht angeboten worden sind, zum Beispiel Ibuprofen und andere. Das ist aber gar nicht unser primäres Problem.

Auf den anderen Punkt haben Sie leider keinen Bezug genommen. Wir sehen schon, dass ein großer Teil der symptomatischen Behandlung mit Paracetamol abgedeckt werden könnte. Allerdings ist es so, dass das in Ihrer Studie ausschließlich als Rescue Medication vorgesehen ist; das heißt nur für die Patienten, bei denen die Symptomatik so schwer ist, dass sie das nicht mehr tolerieren wollen. Das würde ich nicht als eine adäquate symptomatische Behandlung als Alternative zu Ihrem Präparat sehen. Die Patienten gehen symptomatisch in die Studie. Ich würde als Umsetzung der zVT erwarten, dass die Patienten von Tag 1 an symptomatische Behandlung in Anspruch nehmen können, wenn sie das wollen; und das ist nicht der Fall. Also, wir müssen im Grunde genommen einen schweren Verlauf abwarten, um dann dieses Paracetamol ausschließlich als Rescue Medication einzusetzen. Das ist, wie gesagt, aus unserer Sicht keine Umsetzung der zVT.

Ein zweiter Punkt ist, dass Sie dann auch noch Einfluss auf die Endpunkterhebung innerhalb dieses Wirkfensters einer Rescue Medication nehmen. Sie schreiben nämlich fest, dass die Endpunkterhebung, also Temperatur und Symptomatik, entweder direkt vor der Einnahme einer Rescue Medication erfolgen soll oder mehr als vier Stunden nach der Einnahme einer Rescue Medication. Das macht deutlich, dass Sie die Endpunkterhebung aus dem Wirkfenster der Rescue Medication herausnehmen. Das ist nachvollziehbar, wenn Sie eine placebokontrollierte Studie machen, wie Sie es hier getan haben, wo Sie die absoluten Effekte messen wollen. Aber das ist nicht nachvollziehbar, wenn Sie einen Vergleich gegen eine Alternativbehandlung, nämlich eine symptomatische Therapie, machen wollen. Aus diesem Grund halten wir in dieser Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte vom pU replizieren? – Frau Hipp.

Frau Hipp (Roche Pharma): Ich möchte noch mal auf die Definition der symptomatischen Therapie eingehen. Diese ist uns in der G-BA-Beratung vorgegeben worden, und wenn wir uns anschauen, was sowohl das Robert-Koch-Institut als auch die Weltgesundheitsorganisation unter einer symptomatischen Therapie verstehen, dann ist das in erster Linie bei der unkomplizierten Influenza Bettruhe, Flüssigkeitszufuhr und gegebenenfalls die Therapie von Fieber, also einem der Leitsymptome der Influenza oder Schmerzen. Dieser Umsetzung entsprechend sind Bettruhe und Flüssigkeitszufuhr in der Studie gegeben worden. Wir haben hier die unkomplizierte Influenza, und aus unserer Sicht ist das entsprechend umgesetzt worden, dass die Patienten, sollte es wirklich nötig sein, die Therapie

einnehmen konnten. Wir sehen entsprechend in den Studien nur sehr wenige Patienten, die wirklich darauf zurückgegriffen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hipp. – Frau Wieseler noch mal, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Dass so wenige Patienten darauf zurückgegriffen haben, liegt daran, dass das mit Ausnahme der Situation der Rescue Medication eine verbotene Begleitmedikation war; also, wo ein Patient die bestehenden Schmerzen, das bestehende Fieber nicht mehr tolerieren wollte. Das würde ich als eine andere Situation ansehen als einen normalen Umgang mit dieser Therapie, wenn ich Kopfschmerzen bekomme, wenn ich Fieber habe, dass ich dann diese Präparate einnehmen kann. Wie gesagt, es geht um die Begrenzung, die Sie bei der Einnahme hatten, und darüber hinaus um die Begrenzung, die Sie für die Endpunkterhebung im Wirkfenster dieser Alternativtherapie vorgenommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Möchte darauf jemand replizieren? – Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wir reden von der Population der Patienten ohne Risiko für Komplikationen also sonst gesunde. Ich habe eingangs skizziert, wie die echte Grippe imponiert mit dem starken Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen. Es war in den Studien die Vorgabe: Wenn Fieber und Schmerzen nicht auszuhalten sind oder der Patient der Meinung ist, er möchte sich medikamentös symptomatisch behandeln, dann stand es ihm frei. Das heißt, die subjektive Einschätzung des Patienten, wann der Zeitpunkt für eine Medikation gegeben ist, lag bei dem Patienten unter dem Hinweis: Schau, wann ist der Moment gekommen, wo du sagst: Jetzt muss ich etwas einnehmen? Daher ist es tatsächlich eine Umsetzung der symptomatischen Therapie für die Patienten gewesen, weil sie den Zeitpunkt und die Entscheidung über die Einnahme selbst treffen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Roske. – Herr Professor Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich finde als Kliniker, dass es unglaublich schwer ist, da eine gute Lösung zu finden; denn Sie können natürlich eine antipyretische – Paracetamol ist schwergewichtig antipyretisch – und analgetische Therapie nicht als Standardtherapie ansetzen, weil sie nun mal nebenwirkungsreich ist und weil viele Patienten sie nicht brauchen. Also müssen Sie sie als Bedarfstherapie ansetzen. Die Frage, wie man diese Bedarfstherapie definiert, ist tatsächlich nicht so einfach zu stellen. Aber aus dieser Bedarfstherapie kommt man meines Erachtens nicht heraus. Man kann eine solche nicht kausale Therapie nicht zu einer Standardbegleittherapie erheben. Man muss das an irgendwelche Parameter binden. Welche da am Ende die richtigen sind, darüber können wir, glaube ich, lange streiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Welte. – Frau Wieseler vom IQWiG noch mal.

Frau Dr. Wieseler: Ja, Herr Welte, da würde ich Ihnen recht geben. Natürlich macht es keinen Sinn, in der Vergleichstherapiegruppe zu sagen: Ihr nehmt jetzt regelmäßig jeden Tag Paracetamol. Da würde ich Ihnen unbedingt recht geben, dass es darum geht, das symptomgesteuert einzusetzen. Was uns hier ein Problem bereitet, ist, dass das erst bei einem sehr hohen Schweregrad als Rescue Therapy beschrieben wird, das wird nicht als Bedarfstherapie beschrieben. Der Absatz, den wir da im Studienprotokoll sehen, ist so ein üblicher Absatz, den Sie in placebokontrollierten Studien finden, weil Sie sonst nachvollziehbarerweise überhaupt kein Ethikvotum bekommen würden, wenn Sie

symptomatischen Patienten keinerlei Therapieoptionen geben würden. Das ist für mich aber etwas anderes als eine Schwelle, die der Patient tatsächlich selbst bestimmt und die niedriger liegt als in einer placebokontrollierten Studie, in der Sie versuchen, einen absoluten Effekt zu messen. Das wird darüber hinaus auch dadurch sichtbar, dass man versucht hat, die Endpunkterhebung aus dem Wirkfenster dieser Therapiealternative herauszunehmen. Wie gesagt, alles nachvollziehbar, wenn ich eine placebokontrollierte Studie machen möchte, aber kein Design, das unserer Meinung nach tatsächlich eine alternative niedrigschwellige symptomatische Behandlung abbilden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Schönen guten Morgen! Ich wollte noch einmal nachfragen, weil Frau Wieseler und der pU etwas gesagt haben, das sich für mich ein wenig nach einem Widerspruch anhörte. Konnte der Patient frei entscheiden, wann er ein Schmerzmittel, also Paracetamol, nimmt, oder nicht?

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

Frau Hipp (Roche Pharma): Die Patienten haben Paracetamol mit nach Hause bekommen und konnten dann entscheiden, je nachdem, wie sie sich gefühlt haben, natürlich entsprechend dem, was vorher im Briefing durch die Studienärzte mitgeteilt worden ist, wann sie das einnehmen. Ja, sie konnten das frei entscheiden, es war eine Selbstmedikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Pletz und dann noch mal Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Ich wollte die Diskussion vielleicht auch auf andere Punkte lenken, die mir als Kliniker, wie gesagt, zu wenig abgebildet sind, wenn es um die niedrigschwellige Behandlung von anderweitig Gesunden geht. Zum einen ist das die Sekundärinfektion innerhalb des Haushalts. Das spielt bei der Betrachtung gar keine Rolle. Aber wenn Sie zum Beispiel junge Gesunde haben, die vulnerable Personen in ihrem Haushalt haben, von denen wir nicht wissen, ob sie durch die Vaccine effizient geschützt sind, zum einen, weil es nicht so gut funktioniert, zum anderen, weil wir nicht wissen, ob sie geimpft sind, dann ist das, glaube ich, noch mal ein beträchtlicher Zusatznutzen, der hier eine Rolle spielen kann. Ich weiß zwar, dass traditionell auch wegen Oseltamivir immer die Zeit bis zur Symptomreduktion so hoch angesehen wird. Das ist für mich, muss ich einmal ganz ehrlich in dem Rahmen sagen, aus klinischer Sicht aber nicht der wirklich relevante Endpunkt, der vielleicht die Krankheitslast abbildet, sondern das ist die Vermeidung von Sekundärinfektionen, das ist die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, das ist die Verkürzung der Isolation, was Herr Welte schon genannt hat. Ich würde mich einfach freuen, wenn wir vielleicht das Baloxavir zum Anlass nehmen, um für die Antiinfektiva vielleicht eine breitere Betrachtungsweise zu finden. Die können wir schlichtweg nicht mit Antihypertensiva oder Antidiabetika gleichsetzen, wo es nur um den individuellen Zusatznutzen geht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Jetzt habe ich noch mal Frau Bickel, KBV, und dann Herrn Ermisch vom GKV-SV. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Was ist den Patienten genau gesagt worden, wann sie Paracetamol einnehmen dürfen? Da möchte ich die Kliniker fragen: Ist das das, was Sie in der Versorgung machen oder die Empfehlung, ob die der Versorgung dann entspricht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wir haben in der Versorgung eine Selbstmedikation durch die Patienten mit einer Influenza bei den sonst Gesunden. Hier war der Fall, dass Paracetamol als symptomatische Therapie den Patienten mit der Bitte mitgegeben wurde, dieses Medikament nur einzunehmen, wenn der Patient die Symptome Fieber und Schmerz selbst als hochgradig einstuft. Dieses „hochgradig“ ist aber eine subjektive Auslegung durch den Patienten und war nicht in einer Form messbar. Also ist es letztendlich die Entscheidung beim Patienten gewesen, wann er diese Begleitmedikation einnimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Roske. – Frau Bickel noch mal.

Frau Bickel: Nein, vielen Dank. – Nur noch die Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann machen wir Herrn Welte und Herrn Pletz.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich habe das schon gesagt und mal sehen, wie Matthias das sieht. In einem solchen Studienprotokoll ist sehr schwer festzulegen, wie man das macht. Wir haben eine Begleitmedikation, die ein bestimmtes Nebenwirkungspotenzial hat, die wir nicht generell empfehlen. Wir müssen es als Bedarfsmedikation machen. Die Firma hat sich jetzt dazu entschieden, relativ – sagen wir mal – subjektiv strenge Regeln zu machen, wie Patienten das dann handhaben. Wir haben eigentlich weltweit ohnehin eine eher lasche, liberale Haltung zur Einnahme von fiebersenkenden und Schmerzmitteln. Die Menschen machen das, wenn sie sich schlecht fühlen. Die Frage ist am Ende: Wie oft ist das gemacht worden? Glauben wir, dass Menschen ihre symptomatische Therapie nicht eingenommen haben, weil das Studienprotokoll zu streng war? Da müsste man sich die Daten noch einmal genau ansehen. Aber grundsätzlich bewegt man sich aus meiner Sicht zwischen Baum und Borke. Hätten sie es anders gemacht und hätten sie es liberaler gestaltet und jedem bei jedem geringsten Missempfinden freigestellt, würden wir jetzt andersherum genauso diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Welte. – Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Ich kann das nur unterstützen. Hinzu kommt, dass das Schmerzempfinden sozusagen extrem subjektiv ist. Das kann man, glaube ich, gar nicht wirklich regeln. Hinzu kommt, dass wir auch eine Maximaldosis am Tag haben. Also, wir würden das dem Patienten genauso rezeptieren, dass wir sagen: bei Bedarf bis maximal, so gibt man das an. Eine weitere Erfahrung ist, dass Menschen zum Beispiel auf Ibuprofen oder Paracetamol unterschiedlich ansprechen. Wir haben Patienten, die manchmal auf Ibuprofen gar nicht ansprechen, dann unter Paracetamol das Fieber sehr schnell nach unten geht und umgedreht; das habe ich alles schon gesehen. Ich halte es für sehr schwer, wie Herr Welte schon gesagt hat, hier so eine standardisierte Vorgabe zu machen. Ich glaube, dadurch wäre die Studie im Qualitativen von der Aussagekraft her wahrscheinlich eher schlechter geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Jetzt habe ich Herrn Ermisch, GKV-SV. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Ich würde gern auf das zurückkommen, was Herr Pletz vorhin eingeworfen hat. Es hat mich insofern etwas verwirrt: Sie haben sehr imponierend geschildert, welche Sterblichkeit die Grippeinfektionen immer noch in jeder Saison hervorrufen kann und wie problematisch das ist, wenn sich insbesondere Risikopatienten anstecken. Was mir unklar geblieben ist, ist, welchen Zusammen-

hang das zur Frage von Herrn Hecken hatte, nämlich der Bedeutung der PEP für Patienten, die selbst kein Risiko haben. Wenn Sie jetzt sagen würden: Natürlich muss ich Haushaltskontaktpersonen, die Risikopatienten sind, dann entsprechend schützen; d'accord. Aber was ist tatsächlich die Rolle bei den Patienten, die genau diese Risiken – erhöhte Sterblichkeit – a priori nicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Dann würde ich mit Herrn Pletz beginnen. – Herr Pletz, bitte.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Tut mir leid, das habe ich wahrscheinlich nicht klar genug ausgedrückt. Es ging um das Personal, also sozusagen die Krankenschwestern, die in Deutschland weiterhin eine sehr niedrige Impfquote haben, die um die 40 Prozent liegt. Wenn wir Ausbrüche haben, sehen wir immer, dass das Personal und die Patienten betroffen sind. Wir wissen auch, dass etwa ein Drittel der Influenza-Infizierten keinerlei Symptome hat, aber das Virus chatten, also ähnlich, wie wir es auch bei SARS-COV-2 sehen. Da setzen wir dann eine Postexpositionsprophylaxe ein. Also, es ging sozusagen nicht um anderweitig gesunde Patienten, sondern um Personal, das in der Regel auch anderweitig gesund ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen, Herr Welte, oder okay so? – Herr Ermisch, Nachfrage?

Herr Dr. Ermisch: Wunderbar, danke schön, das hat es geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Afraz und dann Frau Schütt.

Frau Afraz: Ich habe zwei Fragen zur zVT, und zwar eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie noch Angaben zu der Einnahmehäufigkeit haben. Wir finden bisher nur die Patienten, die mindestens einmal Paracetamol genommen haben, wissen aber in den zwei Studien nicht genau, wie häufig das genommen wurde. Das ist meine erste Frage, ob Sie dazu Angaben haben. Meine zweite Frage ist, ob Sie einschätzen können oder Gründe wissen, sich überlegt haben, warum in den zwei Studien die Patientenanteile so unterschiedlich waren, die uns vorliegen, die mindestens einmal Paracetamol genommen haben? Einmal liegen die in den 70er-Prozenten, einmal sind es etwa 4 und 7 Prozent, ob Sie wissen oder mutmaßen können, warum es so unterschiedlich ist. – Das sind meine beiden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Wer möchte vom pU dazu? – Frau Hipp und dann Herr Krausche.

Frau Hipp (Roche Pharma): Ich gebe es gern an Herrn Krausche, ich war, glaube ich, zu schnell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krausche, bitte schön.

Herr Krausche (Roche Pharma): Eine Abfrage, in welcher Dosis Paracetamol eingenommen worden ist, hat leider nicht stattgefunden. Deshalb liegen uns dazu bis auf die, die Sie gerade erwähnt haben, leider keine Daten vor. Was die unterschiedliche Häufigkeit betrifft, mit der Paracetamol eingenommen wurde, können wir auch nur mutmaßen, dass es an der unterschiedlichen Aufklärung der Patienten in den Studien gelegen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Also, keine Klärung. – Frau Afraz, Nachfrage?

Frau Afraz: Dann ist es so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist es so. – Dann Frau Schütt, GKV-SV.

Frau Dr. Schütt: Sie haben jetzt sehr ausführlich den Stellenwert der Prophylaxe innerhalb des Klinikbereiches dargestellt. Könnten Sie bitte genauso den Stellenwert der Prophylaxe außerhalb des Klinikbereiches darstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (DGP): Außerhalb des Klinikbereiches: Insbesondere, muss man sagen, bei Alten- und Pflegeheimen gibt es gute Daten dazu. Was heißt gute Daten? Richtig randomisierte Studien oder Cluster-randomisierte gibt es weniger. Aber es gibt sehr viele Berichte – Ausbrüche lassen sich nun mal schlecht planen –, dass das hier eine Rolle spielt. Ansonsten gibt es Real-World-Daten aus Japan. In Japan ist es Usus, dass antivirale Medikamente auch niedrighschwellig ambulant eingesetzt werden. Hier sieht man, wie gesagt, eine Reduktion der Sekundärkontakte innerhalb des Haushaltes. Die eine Studie war von 24 Prozent unter Oseltamivir auf 18 Prozent unter Baloxavir mit einem signifikanten Unterschied. Das hängt ein wenig davon ab, welche Haushalte das sind. Bei jemandem, der als Single in der Großstadt lebt, also eine junge gesunde Frau als Single in der Großstadt, da ist es sicherlich zu hinterfragen. Wenn das jemand ist, der gleichzeitig noch seine Großeltern betreut oder pflegebedürftige Angehörige hat, dann ist das natürlich eine andere Sichtweise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzungen, Herr Professor Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (DGP): Ich würde das für die Haushalte mit Risikopatienten ergänzen. Hannover ist das größte europäische Transplantationszentrum. Wenn wir in einem Haushalt eines Transplantierten einen Influenzafall haben – die Transplantierten sind zwar alle geimpft, aber wir haben eine hohe Nonresponderrate –, dann machen wir für alle Haushaltsmitglieder eine Expositionsprophylaxe, und ähnlich ist das im Bereich der Hochdosischemotherapie und der Hochdosistherapie für Autoimmunerkrankungen. Da hat sich der Fokus jetzt auch durch SARS-COV-2 ein wenig verändert, weil wir auch da – und dieselbe Frage, das kann ich Herrn Hecken schon mal vorhersagen, wird mit Autokörpertherapie bei SARS-COV-2 auf Sie zukommen – versuchen, diese Risikogruppen besser zu definieren und hier eine definitive haushaltsfamiliäre Expositionsprophylaxe im ambulanten Bereich zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Herr Professor Welte. – Frau Wieseler, IQWiG.

Frau Dr. Wieseler: Meine Frage hat sich erledigt, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Afraz noch mal.

Frau Afraz: Ich habe noch eine Nachfrage zu den nachgereichten Daten. Also diese ITT-Population haben Sie nur von der CAPSTONE-1-Studie nachgereicht und nicht von der CAPSTONE-2-Studie. Da wollte ich noch mal nachfragen, ob das so richtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU? – Herr Krausche.

Herr Krausche (Roche Pharma): Das ist richtig, die ITT-Analyse haben wir nur für die CAPSTONE-1, das heißt für die Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikation, nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und die Ratio? Das ist die Frage von Frau Afraz.

Herr Krausche (Roche Pharma): Die CAPSTONE-2-Studie, also für die Patienten mit Risiko für Komplikationen, war nicht darauf gepowert, einen Vorteil gegenüber Oseltamivir bei den Symptomen zu zeigen. Deshalb war eine zusätzliche Analyse auf der ITT-Population nicht angezeigt.

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

Frau Dr. Wieseler: Das ist in der Tat eine Frage, die wir uns auch gestellt haben. Für die Studie, die wir heranziehen, reichen Sie diese Analyse nicht nach, obwohl wir damit jetzt die Morbiditätsendpunkte nicht abschließend beurteilen können. Die Planung bezüglich der Power in der Originalstudie ist von nachgeordneter Bedeutung. Wir haben hier eine für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung und möchten uns die gesamte Evidenz, die für diese Fragestellung verfügbar ist, anschauen, erst einmal unabhängig davon, für welche Fragestellungen Sie ursprünglich die Studien gepowert haben. Deshalb wäre es sinnvoll gewesen, für diese herangezogene Studie auch dieses Problem mit der eingeschränkten ITT zu lösen und das nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis, Frau Wieseler. – Frau Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wir haben es, wie mein Kollege Krausche schon gesagt hat, für die CAPSTONE-1 nachgereicht, weil die Effekte auch auf der symptomatischen Ebene so bedeutsam waren, dass die ITT-Analyse diese Vorteile bestätigen konnte. In der CAPSTONE-2 war der Endpunkt der Symptomverbesserung für die Patienten, die bereits Komorbiditäten oder Risiken hatten, für Influenza-bedingte Komplikationen primär auf die Viruslast gesetzt. Dort wollte man die Überlegenheit von Baloxavir zeigen, dass auch Patienten mit Risiko die Viruslast schneller verlieren und die Ansteckungsgefahr damit eingedämmt ist. Das war signifikant schneller, und zwar doppelt so schnell im Median, zwei statt vier Tage. Die Symptomatik, wie mein Kollege sagte, war Nichtunterlegenheit, und wir gehen nicht davon aus, dass die ITT-Analyse an dieser Aussage für die Symptomatik etwas verändern würde.

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

Frau Dr. Wieseler: Das heißt, Sie bestätigen, dass wir für diese Endpunkte keine Effekte in der CAPSTONE-2 haben. Okay. Hatten wir schon vermutet. Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur fürs Protokoll: Frau Roske hat genickt. – Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern das gewünscht ist, die aus seiner Sicht relevanten Punkte der letzten 40 Minuten darzustellen. Wer macht das? – Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Vielen Dank für die lebhafte Diskussion. Wir haben über die zweckmäßige Vergleichstherapie gesprochen. Paracetamol scheint wirklich das geeignetste Medikament zu sein und ist in der Studie als Selbstmedikation, Begleitmedikation adäquat umgesetzt worden und damit als medikamentös symptomatische Behandlung der unkomplizierten Influenza. Wir haben den Fokus auch auf die Therapie der unkomplizierten Influenza gesetzt und sehen, dass die Viruslast nicht nur persönliche, sondern auch gesellschaftliche Bedeutung hat und eine schnelle Reduktion der Viruslast dazu beitragen kann, Ansteckungen zu verhindern. Wir haben bisher nicht über die Vorteile gesprochen, dass Baloxavir eine Einmalgabe ist. Wir haben mit den bisherigen Therapien fünf oder zehn Tage Therapiedauer, und wir haben mit Baloxavir und der Einmalgabe eine sichere und einfache Anwendung für die Patienten und Personen, die es benötigen. Wir haben für alle Patienten eine sehr gute Verträglichkeit in den Studien auf Placeboniveau gezeigt. Zusammengefasst hat damit

Baloxavir sowohl für die Therapie der unkomplizierten Influenza als auch für die Postexpositionsprophylaxe einen bedeutsamen, aus unserer Sicht beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank a) für diese Zusammenfassung, b) dafür, dass Sie uns als pharmazeutischer Unternehmer Rede und Antwort gestanden haben, auch an die beiden Kliniker für ihre Beiträge. Wir werden das, was hier besprochen wurde, selbstverständlich in unsere Beratungen einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr