

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Dolutegravir**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Juni 2014  
von 11.50 Uhr bis 13.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH:**

Herr Dr. Walli  
Herr Dr. Inama-Sternegg  
Herr Dr. Hammerschmidt  
Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Rabus  
Frau Dr. Atz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann  
Herr Dr. Mahlich

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

Frau Dr. Becker  
Frau Auracher

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

Frau Dransfeld  
Frau Schmeding

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nouvertné  
Frau Dr. Kaspar

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

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

Herr Dr. Christensen

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

Herr Dr. Rasch  
Frau Orben (nicht anwesend)

Beginn der Anhörung: 11.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur zweiten Anhörung des heutigen Tages! Wir sind im frühen Nutzenbewertungsverfahren für Dolutegravir, einem Wirkstoff, der zur Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren eingesetzt wird.

Wir haben – das ist auch die Basis des vorangegangenen schriftlichen Stellungnahmeverfahrens gewesen – eine Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai 2014 vorliegen, die zu einer differenzierten Bewertung der Zusatznutzenpotenziale für den in Rede stehenden Wirkstoff kommt. Bei therapie-naiven Erwachsenen sieht das IQWiG einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegen. Bei therapie-naiven Jugendlichen ab 12 Jahren sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei vorbehandelten Erwachsenen, bei denen eine INI-Behandlung angezeigt ist, sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Bei denjenigen, bei denen die INI-Behandlung nicht angezeigt ist, sieht es einen Zusatznutzen ebenso als nicht belegt an wie bei den vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren. Das ist die Dossierbewertung des IQWiG, über die wir uns heute sicherlich intensiver unterhalten werden und unterhalten müssen.

Für mich sind die zentralen Diskussionspunkte, die wir heute vertieft besprechen müssten, zum einen die Frage, wie wir mit den Morbiditätsendpunkten und hierbei zunächst mit der Frage des virologischen Ansprechens und der Resistenzen umgehen. Dann geht es um die Frage, welche Bedeutung das Auftreten AIDS-definierter Ereignisse hat und was hierbei im weiteren Sinne eben auch einzubeziehen ist. Dann geht es um Fragestellungen hinsichtlich der HIV-Symptomatik, insbesondere um SDM, die Frage, wo das dann vernünftigerweise verankert wird, und die Frage, ob das ein eher HIV-spezifisches patientenberichtetes Instrument ist, das eben der Morbidität zugeordnet werden kann oder auch nicht. Darum dreht sich der Streit auch in einigen Stellungnahmeverfahren. Dann geht es bei den vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen um die Frage, welche Schlussfolgerungen aus der SAILING-Studie bei den Patienten mit INI-Resistenzen gezogen werden können, sowie um die Frage, in welchem Umfang und ob überhaupt die VIKING-3-Studie trotz des einarmigen Studiendesigns und trotz diverser anderer methodischer Fragestellungen, die sich ergeben, zu berücksichtigen ist. Last but not least – das ist ja eigentlich auch schon fast alles, worüber man an sich diskutieren kann – geht es um die Fragestellung, wie man, bezogen auf die therapie-naiven und vorbehandelten Jugendlichen, die Daten, die für die Erwachsenen gewonnen worden sind, in irgendeiner Form übertragen kann oder ob das schlechterdings ausgeschlossen ist. Ich glaube, das sind die zentralen Punkte, die auch in den Stellungnahmen zum Ausdruck gekommen sind.

Stellungnahmen haben zum einen die ViiV Healthcare GmbH als hier in Rede stehender pharmazeutischer Unternehmer abgegeben, dann die Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V., die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, dann Bristol-Myers Squibb, MSD, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute und frage damit gleich ab, ob auch alle da sind: zum einen Herrn Dr. Walli, Herrn Dr. Inama-Sternegg, Herrn Dr. Hammerschmidt und Herrn Dr. Dr. Banik von ViiV Healthcare, dann Frau Dr. Rabus und Frau Dr. Atz von Boehringer, Herrn Dr. Fleischmann und Herrn Dr. Mahlich von Janssen, Frau Dr. Becker und Frau Auracher von MSD, Frau Dransfeld und Frau Schmeding von Gilead, Herrn Nouvertné und Frau Dr. Kaspar von Bristol, Herrn Professor Dr. Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Herrn Dr. Christensen von der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Allen ein herzliches Willkommen!

Nur noch ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen hier, wie üblich, ein Wortprotokoll. Deshalb bitte ich darum, bevor Sie Ihren Wortbeitrag abgeben, jeweils den Namen des Unternehmens bzw. der entsendenden Institution zu nennen. Ich würde vorschlagen, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer, dessen Wirkstoff Gegenstand des Verfahrens ist, das Wort zu einer einleitenden Stellungnahme hat. Bitte lesen Sie nicht mehr alles vor – wir haben es gelesen –, aber gehen Sie noch einmal kurz auf die wesentlichen Punkte ein, die hier jetzt eben in Streit stehen, damit wir eine Basis für weiterführende Fragen und eine Diskussion haben. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Inama-Sternegg.

**Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare):** Herzlichen Dank, Herr Hecken, für die einführenden Worte. – Es freut uns sehr, meine Damen und Herren, dass wir erstmals für ViiV Healthcare anlässlich der Nutzenbewertung von Dolutegravir heute hier sein können.

Ganz kurz vielleicht einleitend noch einmal: Dolutegravir ist eine Substanz im HIV-Bereich, die, wie im Phase-III-Programm zu sehen, doch irgendwie eine gewisse Einzigartigkeit besitzt. Was zum einen sicherlich einzigartig ist: Im Rahmen der Phase III wurden vier randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, und in diesen vier Studien wurde Dolutegravir mit allen drei in den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen verglichen. Bei drei dieser vier Studien konnte Dolutegravir beim primären Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ Überlegenheit zeigen. Einzigartig ist zu diesem Zeitpunkt wohl auch, dass Dolutegravir im gesamten Spektrum von nicht vorbehandelten bis hin zu schwerst vorbehandelten Patienten getestet wurde.

Im Rahmen des Nutzendossiers wurde selbstverständlich nur der Ausschnitt bewertet, der auch im Zusammenhang mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant ist. Doch auch hier konnte Dolutegravir zum einen eine schnelle und anhaltende Wirksamkeit zeigen, zum anderen eine gute Verträglichkeit und letztendlich noch eine hohe Resistenzbarriere, was sich darin niederschlug, dass bei naiven Patienten keine Resistenzen und bei vorbehandelten Patienten signifikant weniger Resistenzen als im Vergleichsarm aufgetreten sind.

Wir haben die Bewertung des IQWiG grundsätzlich sehr positiv aufgenommen, da das IQWiG aus unserer Sicht ja doch einen deutlichen Fortschritt in der Versorgung von HIV-Patienten durch diese Substanz sieht. Sie haben einleitend schon eine Reihe von Punkten erwähnt, Herr Hecken. Wir möchten uns jetzt ganz speziell auf zwei dieser Punkte fokussieren, bei denen wir doch zu einer etwas abweichenden Einschätzung kommen: zum einen auf die bereits von Ihnen angesprochenen Schlussfolgerungen bzgl. der SAILING-Studie, die – noch einmal zur Erinnerung – die Studie bei vorbehandelten Patienten war. Aus unserer Sicht sind die Daten aus dieser Studie dafür geeignet, für mindestens 85 Prozent der vorbehandelten Patienten, nämlich diejenigen, für die eine Integrase-Therapie infrage kommt, einen Zusatznutzen zu zeigen. Der zweite Punkt, auf den wir uns eingangs ganz kurz fokussieren möchten, sind die patientenrelevanten Endpunkte – auch sie wurden bereits von Ihnen angesprochen, Herr Hecken –, die Endpunkte „Virologisches Ansprechen“ und „Resistenzen“, die aus unserer Sicht für beide Patientenpopulationen einen Zusatznutzen zeigen, der auch als solcher anerkannt werden sollte.

Zunächst komme ich kurz zur Repräsentativität der SAILING-Studie. Unsere Argumentation basiert hier auf zwei Punkten, zunächst darauf, dass die Patientenpopulation der SAILING-Studie diejenigen Patienten abbildet, für die Integrase eine Therapieoption darstellt, wobei die Betonung hier auf „Option“ liegt. Zum anderen: Im G-BA-Beratungsgespräch von Februar 2013 hieß es uns gegenüber, dass Daten gegenüber Raltegravir dann als relevante Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt werden würden, wenn Raltegravir für diese Patienten infrage kommt und wir diese Patientenpopulation quantifizieren können. Das sind also die zwei zentralen Argumente.

Zunächst kurz zum Design der SAILING-Studie: Die Beschreibung des IQWiG, wonach davon ausgegangen werden kann, dass bei den untersuchten Patienten ein Integrase-Hemmer zwangsläufig Bestandteil des neuen Therapieregimes war, ist aus unserer Sicht irreführend. Korrekt ist vielmehr, dass ein Integrase-Hemmer nicht zwangsläufig Bestandteil sein musste, dass ein Integrase-Hemmer aber eine Option darstellte. Basierend auf den Resistenzen, die zu Studienbeginn bestimmt wurden, lässt sich erkennen, dass für eine Mehrzahl der Patienten durchaus Therapieregime ohne Integrase-Hemmer möglich und wirksam gewesen wären. Aus diesem Grund ist aus unserer Sicht auch die Bezeichnung der Indikation von vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Integrase-Behandlung angezeigt ist, nicht zutreffend und irreführend. Im Umkehrschluss dazu spricht die Bewertung ja auch davon, dass es nun eine Population gebe, für die eine Integrase-Behandlung nicht angezeigt sei. Es ist aber gerade diese Population, für die Dolutegravir im Rahmen der Zulassung als Integrase-Hemmer sehr wohl eine Therapieoption darstellt, sogar bei Patienten, bei denen bereits Integrase-Resistenzen vorliegen.

Nun zum zweiten Argument, der Aussage aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA: Hier hieß es, dass der G-BA zustimmt, dass Daten gegen Raltegravir als relevante Evidenz anerkannt werden würden, wenn für diejenigen vorbehandelten Patienten eine Raltegravir-Behandlung infrage komme. Raltegravir stellt in der Regel nur dann keine Therapieoption dar, wenn Integrase-Resistenzen bzw. Raltegravir-Resistenzen vorliegen. Wir haben nun durch die Auswertung von virologischen Datenbanken, auf die im Dossier näher eingegangen wurde, eine konservative Schätzung vorgenommen, die wir gerne später noch einmal kurz erläutern werden. Laut dieser Schätzung kamen wir zu dem Schluss, dass Raltegravir für 85 Prozent der vorbehandelten Patienten eine Option darstellt. Diese Schätzung von mindestens 85 Prozent, für die Raltegravir eine Option darstellt, sehen wir auch durchaus als konservativ an.

Zusammenfassend können wir daher sagen: Zum einen zeigt die SAILING-Studie relevante Evidenz für einen Zusatznutzen für alle vorbehandelten Patienten, für die eine Integrase-Therapie bzw. eine Raltegravir-Behandlung infrage kommt. Zum anderen entsprach die vorgenommene Quantifizierung dieser Patientenpopulation der vom G-BA im Beratungsgespräch geäußerten Maßgabe. Aus Sicht von ViiV wurde durch die SAILING-Studie somit ein Zusatznutzen für 85 Prozent der vorbehandelten Patienten nachgewiesen.

Nun zum zweiten Bereich, der Anerkennung eines Zusatznutzens für die Endpunkte „Virologisches Ansprechen“ bzw. „Resistenzvermeidung“: Der große Fortschritt in der HIV-Therapie besteht ja bekanntlich darin, dass der Schritt hin zum Stadium AIDS mittlerweile sehr stark verzögert werden kann. Die Reduktion der Viruslast ist ursächlich für die Hemmung der Replikation und ist somit für die Senkung der Morbidität verantwortlich. Weiter ist anzumerken, dass die Vermeidung von Resistenzmutationen im Zentrum der Therapie steht, da diese ja nicht nur auf individueller Patientenebene, sondern durchaus auch auf Populationsebene von höchster Bedeutung ist, ein Phänomen, das man auch aus der Antibiotikatherapie sehr gut kennt.

Das IQWiG hat nun in der Analyse der vorliegenden Daten geschlossen, dass Dolutegravir in Bezug auf das virologische Ansprechen einen signifikant positiven Effekt im Vergleich zur Vergleichstherapie hat. Bis dahin stimmen wir also mit dem IQWiG völlig überein. Unsere Auffassungen teilen sich jedoch bei der Frage, ob das nun in die Bewertung eines Zusatznutzens mündet. In den Tragenden Gründen zur Rilpivirin-Bewertung spricht der G-BA davon, dass – ich zitiere – der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und der Zusatznutzen damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar sei. In der Bewertung von Eviplera® steht Ähnliches. Die Patientenrelevanz ist somit aus unserer Sicht erklärt. Es erscheint uns daher wichtig, dass wie in vorhergehenden Beschlüssen auch für Dolutegravir ein Zusatznutzen für das virologische An-

sprechen als quantifizierbar angesehen wird und dass sich der signifikant positive Unterschied in einem Zusatznutzen widerspiegelt.

Ähnlich stellt sich die Lage bei der Resistenzvermeidung dar. Hierzu schreibt der G-BA in den Tragenden Gründen zu Rilpivirin, dass „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ einen Endpunkt darstellt, der nur aufgrund mangelnder Daten in diesem Fall nicht zur Einschätzung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Eine nähere Beschreibung der klinischen Relevanz wird im Anschluss noch Herr Walli vornehmen.

Aus den genannten Punkten ergibt sich somit für uns, dass Dolutegravir auch in den Bereichen „Virologisches Ansprechen“ und „Resistenzvermeidung“ ein Zusatznutzen zuerkannt werden sollte.

Abschließend komme ich noch ganz kurz auf einen Punkt zu sprechen, der von Ihnen, Herr Hecken, auch eingangs erwähnt wurde, nämlich auf die vorbehandelten Patienten mit Integrase-Resistenz. In dieser Patientenpopulation besteht natürlich ein ganz besonderer medizinischer Bedarf. In beiden VIKING-Studien konnte man sehen, dass der Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen dem in der SAILING-Studie, also der Studie bei Vorbehandelten ohne Integrase-Resistenz, durchaus vergleichbar war. Es lässt sich hieraus ableiten, dass ein Zusatznutzen für Dolutegravir auch bei vorbehandelten Patienten mit Integrase-Resistenz gegeben ist. Aufgrund methodischer Gründe, da es sich bei der angesprochenen VIKING-Studie nur um eine einarmige Studie handelt, sehen wir jedoch, dass dieser nicht quantifizierbar ist. – So viel zur Einführung.

Nochmals ganz kurz unsere zwei Kernpunkte: Erstens hat Dolutegravir durch die SAILING-Daten einen Zusatznutzen bei 85 Prozent der vorbehandelten Patienten gezeigt, nämlich bei denjenigen, die für eine Integrase-Therapie infrage kommen. Zweitens sollte für die Endpunkte „Virologisches Ansprechen“ und „Resistenzvermeidung“ auch ein Zusatznutzen anerkannt werden. Herr Walli wird noch aus medizinischer Perspektive auf diese Punkte eingehen. Wir können aber gerne zuvor auch schon über dieses Thema sprechen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Inama-Sternegg. Ich würde vorschlagen, dass Herr Walli anschließt, und dann würden wir es en bloc diskutieren. – Bitte schön, Herr Dr. Walli.

**Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare):** Ich möchte anfangen bei der SAILING-Studie, der Studie bei vorbehandelten Patienten, und zwar bei der Begründung, warum wir davon ausgehen, dass bei dem Großteil der Patienten ein Integrase-Hemmer eine von mehreren Optionen darstellte. Als relevantes Einschlusskriterium für die Studie war gefordert, dass die Patienten keine Vorbehandlung mit einem Integrase-Hemmer haben durften, und es gab dann gewisse Vorgaben zum Ausmaß der Resistenz zu Studienbeginn. Es ist auch in der IQWiG-Bewertung das Ausmaß von Resistenzmutationen in verschiedenen Therapieklassen dargelegt worden; aber daraus kann man nicht zwangsläufig ableiten, für wie viele Substanzen, die alle zu Studienbeginn verfügbar waren, tatsächlich eine volle Empfindlichkeit vorlag, das heißt, für wie viele Substanzen schlussendlich Optionen bestanden. Zu diesem Zweck wurde basierend auf den Resistenzuntersuchungen ein sogenannter Empfindlichkeitsscore gebildet, der bewertet, inwieweit Medikamente noch wirksam sind: 0 für unwirksam, das heißt voll resistent, bis 1 für voll wirksam. Bei über 95 Prozent der Patienten betrug dieser Wert > 5. Das heißt, für über 95 Prozent der Patienten kamen neben Dolutegravir und Raltegravir mindestens drei weitere Substanzen infrage, aus denen man eine individuelle Therapie zu Studienbeginn hätte zusammenstellen können. Aus diesem Grund schlussfolgern wir, dass im Rahmen der SAILING-Studie eine individuelle Therapie zusammengestellt wurde, bei der ein Integrase-Hemmer in beiden Armen jeweils eine von mehreren Optionen darstellte.

Zur Frage der Endpunkte: Lassen Sie mich vielleicht mit dem virologischen Ansprechen beginnen. Die Virusreplikation ist, wie eingangs erwähnt, pathophysiologisch ursächlich für das spätere Auftreten von Morbidität bei HIV-Patienten. Wir haben gesehen, dass sich das Bild der Morbidität bei HIV-Patienten aufgrund der Erfolge der antiretroviralen Therapie deutlich verändert hat. Eine Publikation aus dem letzten Jahr auf Basis der Daten der schweizerischen Kohortenstudie hat gezeigt, dass es zwischen dem Jahr 1993, also vor Beginn dieser modernen Therapieform, und 2008 zu einer Abnahme von über 99 Prozent von AIDS als Todesursache kam und dass inzwischen die Non-AIDS-Komplikationen, beispielsweise Malignome, kardiovaskuläre Ereignisse oder Leberversagen, häufiger Todesursachen sind als AIDS. Konkret: In dieser Analyse der schweizerischen Kohorte war AIDS in 16 Prozent der Fälle die Todesursache, während die Non-AIDS-Komplikationen, die ich eben genannt habe, beispielsweise 40 Prozent ausmachten. Das bedeutet, dass AIDS weiterhin ein wichtiges klinisches Problem für HIV-infizierte Patienten darstellt, aber dass dies nur ein Ausschnitt der Gesamtmorbidität ist.

Die Viruslastsenkung wird auch in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien als relevantes Therapieziel genannt, um eben eine Verringerung der krankheitsbedingten Symptome zu erreichen, die Krankheitsprogression zu verzögern und entzündungsbedingte Prozesse zurückzudrängen, die auch stark am Entstehen der Non-AIDS-Komplikationen beteiligt sind. Es hat sich in Kohortenanalysen gezeigt, dass, wie eben erwähnt, die Rate an AIDS-Komplikationen über die Jahre deutlich abgenommen hat; und das korreliert mit einem deutlich verbesserten Therapieansprechen über die Zeit in einer großen Metaanalyse von über 100 randomisierten klinischen Studien. Beispielsweise betrug der Therapieerfolg bei Studien, die vor dem Jahr 2000 begonnen wurden, im Mittel 47 Prozent, während er bei Studien, die im Jahr 2008 oder später begannen, schon bei 82 Prozent lag. Hier sieht man eine Assoziation dieser beiden Effekte.

In den klinischen Studien, die wir mit einer Therapiedauer über 96 Wochen durchgeführt haben, konnten wir, wie im Dossier dargelegt, AIDS-definierende Ereignisse mitbestimmen. In der SINGLE-Studie, das heißt in der Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, betrug die Rate 1 Prozent, in der SAILING-Studie bei vorbehandelten Patienten knapp 2 Prozent. Es ist jetzt so, dass sich die von mir angeführten Langzeitkomplikationen – seien sie AIDS- oder Non-AIDS bedingt – eher über einen längeren Zeitraum manifestieren, und in den Studien, die wir über einen kürzeren Zeitraum durchgeführt haben, ist es aus unserer Sicht nicht möglich, abschließend die Effekte von antiretroviralen Kombinationen auf diese beiden Morbiditätsendpunkte abzuschätzen. Demzufolge sind wir der Meinung, dass es weiterhin wichtig ist, patientenrelevant ist, die Viruslastsenkung unabhängig vom Auftreten klinischer Ereignisse in klinischen Studien zu betrachten, und dass die Viruslastsenkung, wie Herr Inama-Sternegg einleitend schon erwähnt hat, unabhängig von beispielsweise AIDS-Ereignissen für die Patientenrelevanz des Zusatznutzens herangezogen werden sollte.

Abschließend zu der Bedeutung der Resistenzen, wie von Herrn Inama-Sternegg einleitend erwähnt: Aus dem Bereich der Infektiologie kennt man das Phänomen und insbesondere im Falle von Resistenzen die Eingeschränktheit der Therapiemöglichkeiten, was sowohl auf individueller Ebene, aber auch auf Populationsebene zu Problemen führt. Wir haben hier aus dem HIV-Bereich ein gutes Beispiel: 1996 war mit der Klasse der Protease-Hemmer erstmalig eine hochaktive Dreifachtherapie möglich. Es konnten allerdings nicht alle Patienten davon profitieren, vielmehr profitierten die Patienten, die zuvor insuffiziente Einfach- oder Zweifachtherapien mit Nukleosidanaloga hatten, demzufolge Resistenzen entwickelt hatten, deutlich weniger und wiesen mehr Morbidität und Mortalität auf als diejenigen Patienten, bei denen keine Resistenzen vorlagen. Nur Letztere konnten deshalb – ich sage es einmal so – in den vollen Genuss der neuen Substanzklasse kommen.

Es gibt aus unserer Sicht Unterschiede in der Eigenschaft von Substanzen, das Auftreten von Resistenzen zu begünstigen oder zu vermeiden. Das ist aus unserer Sicht unabhängig von der Frage der Viruslastsenkung zu betrachten. Hier möchte ich als Beispiel eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Dolutegravir bei nicht vorbehandelten Patienten aufführen, nämlich Efavirenz. Es ist so, dass bei einem Teil der Patienten, bei nicht vorbehandelten Patienten, die unter Efavirenz ein virologisches Versagen aufweisen, Resistenzmutationen auftreten. Das war nicht nur in den von uns eingereichten Studien so, sondern ebenfalls in den Studien, die zu Edurant<sup>®</sup>, Eviplera<sup>®</sup> und Stribild<sup>®</sup> eingereicht wurden, wo Efavirenz ebenfalls Vergleichstherapie war.

Bei den Studien, die Herr Inama-Sternegg erwähnt hat, die nicht Gegenstand der Bewertung waren – Vergleichsstudien bei nicht vorbehandelten Patienten gegen Raltegravir und Darunavir aus einer anderen Substanzklasse –, kann man das Phänomen, die Unabhängigkeit von der Viruslastsenkung, auch gut betrachten. In einer Vergleichsstudie gegen Raltegravir gab es keinen Unterschied zwischen Dolutegravir und Raltegravir, was virologisches Ansprechen angeht. Allerdings sah man in ähnlicher Form wie eben für Efavirenz beschrieben unter Raltegravir bei einigen der Patienten, die virologisch versagten, das Auftreten von Mutationen. Umgekehrt war in der Vergleichsstudie bei nicht vorbehandelten Patienten gegen Darunavir ein signifikant besseres virologisches Ansprechen unter Dolutegravir zu beobachten. Allerdings gab es in beiden Armen keine Resistenzmutationen im Falle des Versagens. Daraus wird aus unserer Sicht deutlich, dass das Vermeiden von Resistenzmutationen unabhängig zu betrachten ist von der Frage der Potenz einer Substanz und der Hemmung der Replikation.

Abschließend möchten wir deshalb noch einmal festhalten, dass aus unserer Sicht die Vermeidung von Resistenzmutationen als patientenrelevant zu betrachten ist und unabhängig von der Senkung der Viruslast zu betrachten ist, da sie nicht vollständig dadurch abgebildet werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Walli. – Jetzt meine Frage an die Bänke, ans IQWiG, an die Patientenvertretung: Gibt es zu dem bisher Gesagten schon Fragen? – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich hätte gleich eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten. Wenn ich es richtig verstanden habe, hat das IQWiG die zVT für die vorbehandelten Patienten, nämlich die patientenindividuelle Therapie, deswegen akzeptiert, weil es sagt, die Patienten waren so eingeschränkt und konnten nur einen Integrase-Hemmer bekommen; damit ist das für diesen Teil praktisch vorbestimmt und für das Backbone war es ja patientenindividuell möglich. Sie haben jetzt argumentiert, dass für 85 Prozent der Patienten auch andere Therapieoptionen möglich gewesen wären. Wenn dem so ist – diesbezüglich möchte ich gerne auch noch eine zweite Frage an Herrn Behrens stellen –, dann hätten Sie die zVT nicht umgesetzt, weil Sie patientenindividuell nicht alles ermöglicht haben, sondern mit Raltegravir in der zVT im Vergleichsarm ja eigentlich den Vergleichsarm eingeschränkt haben auf Raltegravir und nicht auf die anderen 85 Prozent, die möglich gewesen wären. Also, habe ich das so richtig verstanden?

Meine zweite Frage an Herrn Behrens: Ist es tatsächlich so, dass Sie, wenn Patienten gegen zwei Substanzklassen Resistenzen zeigen, in der Klinik bei einem Wechsel dann wieder primär diese Substanzklassen verwenden würden, oder würden Sie nicht umsteigen? Also würden Sie sie doch nicht eingeschränkt sehen, oder nehmen Sie einfach eine andere Einzelsubstanz aus dieser Substanzklasse, die Resistenz gezeigt hat?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mayer. – Frage eins an den pU. Herr Walli, bitte.



**Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare):** Herr Mayer, zu Ihrer Frage zur SAILING-Studie: Es ist so, dass zu Studienbeginn für einen Großteil der Patienten, nämlich für mehr als 95 Prozent, mindestens fünf vollwirksame Substanzen zur Verfügung standen. Das heißt Raltegravir, Dolutegravir und noch mindestens drei weitere. Das führt uns zu der Schlussfolgerung, dass im Rahmen der Studie, wenn man davon ausgeht, dass eine Kombinationstherapie in der Regel aus drei Bestandteilen besteht, für mehr als 95 Prozent der Patienten eine Kombination mit einem Integrase-Hemmer eine von mehreren Möglichkeiten gewesen ist. Es ist sicherlich so, dass durch das Studiendesign vorgegeben war, dass in dem einen Arm die Patienten Raltegravir und in dem anderen Dolutegravir erhalten haben, aber im Anschluss an die Antwort auf die Frage im Beratungsgespräch stellt es sich aus unserer Sicht so dar, dass für den Großteil der Patienten Optionen ohne Integrase-Hemmer offengestanden hätten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Hätten Sie da die Randomisierung nicht letztendlich sozusagen nach der Entscheidung, welche Therapie die Patienten bekommen sollen, treffen müssen? Es ist ja trotzdem nicht vorgegeben gewesen. Sie haben diese beiden Vergleichsarme vorbestimmt. Dolutegravir als Grundsubstanz ist klar, aber im Vergleichsarm hätten Sie ja potenziell eine vom GB-A bestimmte patientenindividuelle Therapie ermöglichen müssen, die ja dann eben nicht patientenindividuell war, weil, wie Sie ja gesagt haben, zwar fünf Substanzen in Frage gekommen wären, Sie aber immer nur Raltegravir genommen haben.

**Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare):** Es ist sicherlich richtig, dass es eine Vorgabe war. Das war eben das Studiendesign. Man hätte es, wie Sie beschreiben, sicherlich auch anders machen können. Das ist unbestritten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Professor Behrens zur Frage zwei.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Die Frage der Resistenzen ist etwas komplexer, aber im Prinzip ist es so, dass wir im Rahmen einer Umstellung immer favorisieren würden, eine neue, vorher nicht eingesetzte Substanzklasse zu berücksichtigen. Bei vorbehandelten Patienten würden wir immer eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Substanzklassen, möglichst eine, die vorher noch nicht eingesetzt wurde, bevorzugen. Bei zuvor eingesetzten Substanzklassen muss man hinsichtlich Resistenz berücksichtigen, dass es eine vollständige Resistenz mit Unwirksamkeit wie auch Teilresistenzen gibt. Es gibt sogar Resistenzen, die die Wirksamkeit anderer Medikamente wieder erhöhen. Da wird die Therapieentscheidung komplexer und komplizierter, aber Ziel ist es, möglichst zwei voll wirksame Substanzen mindestens aus zwei unterschiedlichen Substanzgruppen zu kombinieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Würden Sie dann für die SAILING-Studie aufgrund der Notwendigkeit, dass zwei Substanzklassen Resistenzen gezeigt haben, eine Einschränkung in der zur Verfügung stehenden Population sehen? Und sehen Sie das auch so, dass trotzdem 85 Prozent der möglichen Alternativen dann noch gewährleistet gewesen wären? Man ist doch eigentlich eingeschränkt in seiner Therapiewahl, wenn zwei Substanzklassen Resistenzen gezeigt haben.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Bei der Vorbedingung – Resistenzen in zwei Substanzklassen – schränkt sich aufgrund anderer Interaktionen von Medikamenten usw. die Gesamtzahl der möglichen Kombinationen, die infrage kommen, sicher ein. Unter dem Ziel, bei einem Wechsel eine neue Substanzklasse mit einzubringen, ist das ein weiterer Aspekt, der berücksichtigt werden muss. Hier ist in

beiden Substanzen, Raltegravir und der neuen Substanz, der Vorteil, dass es zu wenigen Medikamenteninteraktionen kommt, sodass es nicht noch weiter eingeschränkt wird. Aber insgesamt ist das schon eine Limitation.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Behrens. – Als nächstes Herr Kaiser, dann Herr Eyding und Herr Inama-Sternegg. Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte auch noch einmal darauf eingehen und versuchen, es auf den Punkt zu bringen. Herr Walli, Sie haben eben gesagt: Na gut, man hätte die Studie auch anders durchführen können. – Aber diese Aussage ist nicht so einfach, denn es stellt sich jetzt die Frage: Ist die Studie geeignet für die Nutzenbewertung von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie? Sie ist dann geeignet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie richtig umgesetzt worden ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht Raltegravir, sondern die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuell optimierte Therapie.

Aus unserer Einschätzung – und daran hat sich jetzt nichts geändert, auch nicht nach dem, was insbesondere Herr Behrens gerade gesagt hat – ist das Patientenkollektiv, die Population, die hier eingeschlossen worden ist, aufgrund der multiplen Vorbehandlungen und auch aufgrund der multiplen festgestellten Resistenzen eine Population, bei der in der Regel eine Integrase-Inhibitor Bestandteil der Therapie sein wird. Wenn das nicht der Fall ist, dann ist die Studie nicht geeignet für die frühe Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten, weil sie in der Vergleichsgruppe den Patienten eben nicht eine patientenindividuell optimierte Therapie haben zukommen lassen. Aus meiner Sicht ist da ein logischer Bruch in der Argumentation. Entweder Sie sagen, die Studie ist tatsächlich so ausgerichtet, dass der Integrase-Inhibitor ein mehr oder weniger zwangsläufiger Bestandteil war, oder Sie sagen, das war nicht der Fall. Aber dann ist die logische Schlussfolgerung daraus: Damit haben Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu replizieren? – Bitte schön, dann sind Sie vorher dran, Herr Inama-Sternegg.

**Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare):** Danke. – Was ich nur zu Ihrer Wortmeldung, aber auch zu der von Herrn Mayer noch einmal hervorheben möchte, ist, was genau der Wortlaut im Beratungsgespräch des G-BA war. Und zwar hatten wir eine ganz konkrete Frage gestellt, auf die wir die Antwort bekamen, dass bei vorbehandelten Patienten ein Vergleich zu Raltegravir akzeptiert wird für all diejenigen Patienten, für die Raltegravir eine Option darstellt. Ich glaube, diese Aussage ist hier sehr zentral und relevant; und aus unserer Sicht haben wir genau das umgesetzt. Wir haben für all diejenigen Patienten, für die Raltegravir eine Option darstellt, einen direkten Vergleich zu Raltegravir bei Vorbehandelten als Evidenz vorgelegt. Aus unserer Sicht sind wir daher der Vorgabe des G-BA im Beratungsgespräch genau gefolgt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Anderes Thema. Ich habe eine Frage zu dem Surrogatendpunkt „Viruslast“. Ich habe noch nicht ganz verstanden, wie das umgesetzt worden ist. Wenn ich den Algorithmus richtig verstanden habe, dann gehen die Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen, als Non-Responder in die Analyse ein. Wenn das so wäre, wäre das Maß der Rate an Respondern ja durchaus abhängig davon, ob es Imbalancen gibt in der Abbrecherrate wegen UEs. Vielleicht können Sie mich mal aufklären, wie das genau war.

Eine zweite Frage, die damit im Zusammenhang steht, ist: Wie oft wurde die Viruslast eigentlich bestimmt, und wie viele Werte sind eigentlich erhoben worden? Das habe ich auch nicht gefunden. Ist es alle 24 Wochen passiert oder nur zum Zeitpunkt 48 Wochen oder zu den Zeitpunkten 48 Wochen und 96 Wochen oder wie auch immer? Diese Frage bezieht sich eher auf die naiven Patienten in der SINGLE-Studie. Da wäre ich Ihnen für eine Aufklärung dankbar.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Es haben, wenn ich das aus dem Kopf richtig zitiere, vierwöchentliche Viruslastbestimmungen stattgefunden und später, nach der eigentlichen Studienperiode, noch dreimonatliche Nachverfolgungen. Richtig haben Sie auch wiedergegeben, dass Patienten, die sozusagen für die Messung nicht zur Verfügung standen, nach diesem Algorithmus nicht als Responder gezählt werden können und dass die Rate der Studienabbrüche natürlich durch irgendetwas verursacht ist; der Patient verlässt also die Studie, wie Sie schon gesagt haben, aufgrund von Nebenwirkungen oder aus anderen Gründen. Diese Rate ist weitgehend vergleichbar zwischen den Armen gewesen. Das heißt, die Verursachung der Non-Response durch Abbrüche ist nicht imbalanciert bzw. insofern imbalanciert, als sie sich auch in den Nebenwirkungsraten und dem speziellen Endpunkt „Abbrüche wegen Nebenwirkungen“ widerspiegelt, den wir ja separat dargestellt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Das unverzerrtere Maß wäre dann aber die nachgewiesene Non-Response aufgrund von Viruslastbestimmungen, auf die man sich beziehen könnte, wenn man ein völlig unverzerrtes Maß für das virologische Versagen nehmen würde. Kann man das so paraphrasieren?

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Ich denke, das kann man so paraphrasieren. Es ist eben eine etablierte Auswertungsmethodik, die die Zulassungsbehörden akzeptieren und die sozusagen diese Unsicherheit, dass Daten nicht vorliegen, in diesem konservativen Sinne mit einbezieht. Man sagt: Jemand, der kein baldiges Datum vorliegen hat, wird als Non-Responder gezählt. Das ist also sozusagen etabliert und gilt für beide Studienarme. Insofern gibt es kein differenziertes Bias oder eine entsprechende Gefahr.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Das hängt davon ab, ob es wirklich Unterschiede gibt. Das ist also nicht per se konservativ, sondern hängt davon ab, wo die Abbrecherraten nun wirklich genau liegen. Das muss man sich halt noch einmal anschauen; ich habe jetzt nicht im Kopf, wie die Abbrecherraten sind. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gibt es sicherlich Vorteile für Dolutegravir. Das heißt, da gäbe es eher eine Verzerrung zugunsten von Dolutegravir in Bezug auf den Endpunkt „Viruslast“. Aber die Gesamtabbrecherraten muss man sich noch einmal ganz genau anschauen; denn das ist halt nicht per se konservativ. Ich glaube, es ist wichtig, das festzuhalten.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Da bin ich missverstanden worden. Ich sprach nicht von „konservativ“ im Sinne eines Arzneimittels, sondern von „konservativ“ hinsichtlich der Herangehensweise, also dass etwas als Nicht-Response-Wert prinzipiell nicht vorliegt. Das war der Gedanke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer, noch einmal.

**Herr Dr. Mayer:** Noch einmal zum gleichen Thema: Wenn ich es richtig im Kopf habe, dann war die Abbrecherrate im Vergleichsarm aber doch signifikant – für Sie praktisch auch als Zusatznutzen belegt – und deutlich höher. Das heißt doch, dass diese fast 10 Prozent mehr an Abbrechern im Ver-

gleichsarm letztendlich praktisch alle als Non-Responder bezüglich der Viruslast bewertet worden sind. Das heißt, potenziell sind diese 7 oder 8 Prozent Unterschied im Surrogat-Parameter „Virologisches Ansprechen“ dann zugunsten von Dolutegravir verzerrt, wenn ich es richtig verstehe.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Potenziell ja, nur muss man, denke ich, bei dieser Betrachtung auch den Zeitverlauf berücksichtigen. Das heißt, es ist nicht per se gesagt, dass alle, die wegen Nebenwirkungen abbrechen, die entscheidende Messung zum Zeitpunkt nicht mehr vorliegen haben. Wir haben ja Studiendaten über 48 Wochen und über 96 Wochen vorgelegt, und insofern könnte man hinsichtlich dieses zeitlichen Verlaufs jetzt nicht aus dem Hut ziehen, wie viele Patienten, die wegen der Abbrüche aus der Studie gegangen sind, zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt auch zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Das müsste man dann also differenzierter betrachten. Es ist also nicht so, dass alle 10 Prozent sozusagen in die eine oder in die andere Richtung ausschlagen.

Dazu vielleicht noch als Nebenbemerkung: Es ist eben auch ein typischer Aspekt, dass man bei der Bewertung dieses Arzneimittels Wirksamkeit und Nebenwirkungen nicht voneinander trennen kann. Diese Abbrüche kommen sozusagen nicht von ungefähr. Insofern ist es ja nicht so, dass uns sozusagen jeder Abbruch etwas vorgaukeln würde, was einer nicht wirksamen Behandlung entspricht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, Herr Kaiser, Herr Mayer.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe noch eine Frage, einfach, damit das klar ist. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, dann ist bei den Abbrechern, und zwar bei allen Abbrechern, egal, aus welchem Grund sie abgebrochen haben – bei Lost to Follow-up ist das eh klar, aber auch bei den Abbrechern wegen unerwünschter Ereignisse –, nach diesem Abbruchzeitpunkt die Viruslast nicht mehr bestimmt worden. Das ist richtig, oder?

(Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare) nickt)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Für das Protokoll: Die Frage wurde positiv mit Nicken beantwortet. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Noch einmal genau zu diesem Punkt: Sie haben gerade gesagt, man müsste oder könnte dazu Auswertungen machen, aber die habe man nicht so ad hoc parat. Gibt es Auswertungen solcher Art? Das wären ja im Grunde LOCF-Auswertungen. Das heißt, man würde eigentlich das letzte beobachtete Ergebnis nehmen und würde keinen Non-Response aufgrund eines späteren Abbruchs postulieren, sondern man würde halt sagen: Den letzten Wert, den ich habe, nehme ich. – Das ist ja eigentlich eine ganz übliche Auswertung. Liegt die vor?

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Die liegt vor. Die ist im Studienbericht enthalten. Wir haben uns in der Darstellung eben auf diese vonseiten der Zulassungsbehörden übliche sogenannte Snapshot-Analyse fokussiert. Aber die Verläufe liegen im Einzelnen und im Detail vor; das kann sozusagen alles nachvollzogen werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann würde mich interessieren, wie die Ergebnisse sind. Zeigt sich darin noch ein statistisch signifikanter Unterschied im virologischen Ansprechen, wenn Sie diese LOCF-Methode nehmen?

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Die Frage ist zunächst einmal, welchen Zeitpunkt Sie meinen. Wenn es um einen Verlauf geht, dann müssten Sie den Zeitpunkt definieren, an dem Sie das sehen wollen. Meinen Sie wiederum nur das Studienende?

**Herr Dr. Kaiser:** Sie beobachten ja über maximal 96 Wochen hinweg. Wenn Sie eine LOCF-Analyse nehmen, dann nehmen Sie eben den letzten beobachteten Wert von jedem Patienten; das ist klar. Sie nehmen also den maximalen Beobachtungszeitraum, den Sie nehmen können. Wenn Sie das vorliegen haben, dann haben Sie ja jetzt im Grunde genommen auch nach LOCF ausgewertete Raten zum virologischen Ansprechen. Wenn Sie sagen, das sei im Studienbericht enthalten: Wie ist denn dort das Ergebnis?

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Ich kann dieses Ergebnis jetzt nicht aus dem Kopf zitieren. Ich würde nur annehmen, dass Sie mit einer LOCF-Analyse in diesem Fall gar nicht zufrieden wären, weil es ja sehr naheliegend ist, dass die Patienten, die ausfallen und kurz vorher noch eine Messung abgegeben haben, besonders schlechte Ergebnisse liefern. Das heißt, diese Art der LOCF-Analyse wäre nun gerade wiederum antikonservativ, und ich glaube nicht, dass Sie die, aus der Methodik geschlossen, besonders attraktiv fänden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das verstehe ich nicht. – Herr Kaiser, noch eine Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Das verstehe ich, ehrlich gesagt, auch nicht. Sie haben eben gesagt, man könne im Grunde genommen Wirksamkeit und Nebenwirkungen nicht voneinander trennen. Das ist ja im Grunde genommen auch ein sichtbares Merkmal dessen, dass hier möglicherweise eine geringere Wirksamkeit vorhanden ist; vielleicht sind es auch mehr Nebenwirkungen. Der Fall, den Sie beschrieben haben, ist für mich doch nachvollziehbar. Wenn es ein fehlendes virologisches Ansprechen gibt – die beste Information, die Sie über diesen konkreten Patienten oder die konkrete Patientin haben – und die Studie danach abgebrochen wird, ist mir das doch lieber, diese Information in der Analyse zu bekommen, als wenn das Ergebnis lautet: Eigentlich gibt es ein virologisches Ansprechen, aber danach bricht der Patient aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das überhaupt nichts mit dem virologischen Ansprechen zu tun hat, die Studie ab und wird als Non-Responder gewertet. Das wäre doch eine viel problematischere Analyse. Der Fall, den Sie gerade geschildert haben, macht mir überhaupt kein Kopfzerbrechen.

Es ist allerdings auffällig, dass der Unterschied, den man beim virologischen Ansprechen sieht, genau in der Größenordnung liegt, die man auch bei den Therapieabbrüchen sieht. Ich glaube, man muss tatsächlich einmal in den Daten danach schauen, ob dieser Unterschied nicht tatsächlich dadurch verursacht wird, dass Sie hier eine Definition von Non-Response mit einer Definition von „Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse“ vermischen.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Ich stimme Ihnen, wie gesagt, völlig zu: Das bedarf einer Detailbetrachtung. Wir haben ja auch nicht so furchtbar viele Ereignisse vorliegen, und insofern kann man die auch im Detail betrachten. Wir würden das auch gerne nachliefern, wenn Sie es sich nicht noch einmal selbst im Studienbericht anschauen wollen. Ich denke nur, in der Art und Weise, wie Sie es gerade selbst zum Schluss formuliert haben, ist das eben doch wieder keine metrische Betrachtung, sondern eine kategoriale. Sie haben gefragt: Ist das ein Versagen oder nicht? Genau so ist es ja auch betrachtet und ausgewertet worden. Insofern liegen wir dabei, glaube ich, nicht so weit auseinander.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer und dann Frau Müller.

**Herr Dr. Mayer:** Meine Fragen sind eigentlich fast alle von Herrn Kaiser gestellt bzw. auch beantwortet worden. Mir geht es noch einmal darum, dass, wie Sie sagen, UEs und virologisches Ansprechen oft miteinander verbunden sein können. Trotzdem, glaube ich, wäre dieses Gremium daran interessiert, zu differenzieren, welche Patienten letztendlich virologisch oder wie auch immer angesprochen haben und ob das UE auch in jedem Fall mit dem virologischen Ansprechen assoziiert gewesen ist. Das wäre letztlich hochrelevant. Aber der Rest war, wie gesagt, von Herrn Kaiser adressiert worden.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich möchte eine Frage zu einem anderen Bereich stellen. Ich weiß nicht, ob zu diesem Punkt noch Diskussionsbedarf herrscht; dann würde ich das zurückstellen. – Okay.

Es wurde verschiedentlich von den Stellungnehmern, insbesondere auch von den Fachgesellschaften, die Frage thematisiert, inwieweit die Ergebnisse für Erwachsene auf die Patienten zwischen 12 und 18 Jahren übertragbar sind, für die ja keine Daten vorgelegt wurden und für die der Zusatznutzen insofern erst einmal nicht bewertet wurde. Ich hätte dazu zwei Fragen.

Erste Frage: Es wurden – ich glaube, das war von der dagnä – Zahlen genannt. Es wurde damit argumentiert, dass das eine sehr kleine Patientengruppe sei. Sie hatten, glaube ich, die Zahl des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2012 von 200 Neuerkrankungen bei Kindern pro Jahr in Deutschland zitiert. Wie groß ist dabei – ich muss jetzt sagen, dass ich nicht dazu gekommen bin, noch einmal nachzuschauen – ungefähr der Anteil dieser Patientengruppe, die ja eine Subgruppe der kindlichen Patienten von 12 bis 18 Jahren ist?

Zweite Frage: Aus pharmakologischer Sicht sind Kinder in diesem Alter im Unterschied zu jüngeren Kindern sozusagen nicht per se und prinzipiell unterschiedlich von Erwachsenen. Leber- und Nierenfunktionen sind schon relativ ausgereift. In der Pharmakokinetik, also was das Verteilungsvolumen usw. betrifft, gibt es nicht mehr diese großen Umbrüche, die es vorher gibt. Natürlich gibt es noch Unterschiede, und das kann auch von Arzneimittel zu Arzneimittel verschieden sein. Es ist natürlich schwierig, wenn man dazu keine Daten hat. Die haben wir nun einmal nicht. Die Frage ist: Wie sind die klinischen Erfahrungen mit diesen Patienten? Gibt es bei dieser Patientengruppe – das richtet sich auch noch einmal an die Fachgesellschaften – nach Ihrer Erfahrung Unterschiede, sowohl in der Sicherheit als auch im Ansprechen? 18 Jahre ist das Volljährigkeitsalter, aber von der körperlichen Entwicklung her sind 18 Jahre ja nicht unbedingt die relevante Grenze. Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Müller. – Ich würde vorschlagen, weil das beide Fachgesellschaften vorgetragen haben, sowohl die Deutsche AIDS-Gesellschaft als auch die dagnä, dass wir jetzt mit der dagnä anfangen, die ja ausgeführt hat, dass die Daten erwachsener Patienten auf therapienaive und vorbehandelte Patienten übertragbar seien. Die Deutsche AIDS-Gesellschaft hat von der Möglichkeit gesprochen, die Daten entsprechend zu extrapolieren und dann zu übertragen. – Würden vielleicht Sie, Herr Dr. Christensen, beginnen, die Fragestellung zu beantworten?

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ganz generell haben wir schon in unserer Stellungnahme die Zahlen genannt. Die Datenlage ist dünn. Die Zahlen bezüglich der 200 Patienten, die wir dort genannt haben, sind in der Tat RKI-Zahlen. Zumindest ist zu sagen, dass die Gruppe von Kindern und Jugendlichen zu klein ist, um beispielsweise Studien aufzulegen, auch unabhängig von einem gewissen ethischen Moment. Ich bin nun kein Kinder- und Jugendmediziner, aber die Behandlung dieser Patienten ist sicherlich komplex und kompliziert. Dabei spielen natürlich neben pharmakologischen Aspekten, dem Verteilungsvolumen usw. auch andere Dinge wie beispielsweise die Adhärenz eine große Rolle. Ich

weiß zumindest von den Kollegen, die uns das berichten und die die Kinder und Jugendlichen behandeln, dass es mitunter auch ein schwieriges Unterfangen ist, diese Kinder unter die Nachweisgrenze zu bekommen und auch unter der Nachweisgrenze zu halten. Insofern, glaube ich, sind wir sehr dankbar für jede Substanz, die in diesem Bereich zunächst einmal überhaupt eine Zulassung hat. Die Kolleginnen und Kollegen behandeln Kinder und Jugendliche ja oft notwendigerweise, ohne dass überhaupt eine Zulassung vorliegt, und insofern begrüßen wir es natürlich sehr, wenn es so eine Substanz gibt. In der Tat würden wir vonseiten der DgA die Möglichkeit des Übertragens der Daten auf die Jugendlichen mit einem Alter > 12 sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Behrens, auch dazu.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Vielleicht ganz kurz zu den Zahlen: Die Herausforderung ist, einzuschätzen, wie groß zum Beispiel der Anteil der Patienten über 16 Jahre bei der Zulassung im Label ist, und wie das bei den Kindern ist, die jünger sind. Bei den 200 handelt es sich um neuinfizierte Kinder, deren Infektion ja meist bei der Geburt oder bei später Diagnose der HIV-Infektion der Mutter in der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Ich denke, es ist wichtig, zu sehen, dass dieses Medikament nach den Studien kein vordergründiges Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil hat und deshalb auch bei Jugendlichen sehr sinnvoll ist. Aus eigener Erfahrung sehen wir eine Reihe von Jugendlichen, bei denen Viren aufgrund ihrer bis dahin lebenslangen Therapie und ihrer großen Probleme mit der Adhärenz hinsichtlich der Therapien, die sie erhalten haben, Resistenzen entwickelt haben. Diese Jugendlichen haben sehr komplexe, nebenwirkungsreiche und aufwendig einzunehmende Medikamentenkombinationen, wenn sie Jugendliche sind und ins Erwachsenenalter kommen. Dort ist jede Art von neuer Therapie, die einfach einzunehmen ist, eine unbedingte Erleichterung. Das sehen wir im klinischen Alltag unbedingt. Ich halte dieses Medikament ganz konkret für eine tatsächliche Bereicherung in diesem Repertoire. Wir sehen eine Reihe von Jugendlichen, die Medikamentenkombinationen einnehmen müssen, die wir häufig bei Erwachsenen schon nicht mehr einsetzen, die eingesetzt und zurückbehalten wurden oder die in der pädiatrischen Medizin übriggeblieben sind, weil man zwar keine Zulassung, aber Erfahrungen mit diesen Kombinationen hat. Aber im Erwachsenenalter würde man diese Medikation nicht mehr verschreiben. Vor diesem Hintergrund besteht hier ein großer klinischer Bedarf, und ich halte dieses Medikament durchaus für eine Bereicherung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Behrens. – Herr Kaiser, dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Das, was Sie beschreiben, ist, sage ich einmal, völlig nachvollziehbar, also dass es zunächst einmal gut ist, dass in einer Situation, in der man nicht sehr viele Arzneimittel zur Verfügung hat, ein neues Medikament bzw. ein neues Arzneimittel vorliegt. Die Frage, die man hier trotzdem beantworten muss, ist: Hat dieses neue Arzneimittel gegenüber den anderen einen Zusatznutzen? Das ist einfach die Frage der frühen Nutzenbewertung. Die Frage lautet ja nicht, ob es gut ist, dass es einen neuen Marktzugang gibt, sondern, ob es einen Zusatznutzen hat.

Sie haben eben von Übertragbarkeit gesprochen. Dann müsste ich jetzt aber die Frage stellen, welche Ergebnisse worauf übertragbar sind. Für die vorbehandelten Patienten ist ja eine Studie im Vergleich zu Raltegravir durchgeführt worden. Dieses Medikament hat für Kinder und Jugendliche keine Zulassung. Die Frage ist also: Wie übertragen Sie die Ergebnisse einer Vergleichsstudie mit Raltegravir auf Kinder und Jugendliche, die vorbehandelt sind? Mich interessiert tatsächlich, wie Sie das machen. Welche Daten bzw. welchen Vergleich von virologischen Ansprechraten von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen würden Sie jetzt postulieren? Was sind die Raten in der Vergleichsgruppe? Welche Vergleichsgruppe ist das überhaupt? Was sind die Nebenwirkungsraten in der Vergleichsgruppe? Das zu wissen, ist ja notwendig, um tatsächlich einen Zusatznutzen abzuschätzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten? – Bitte schön, Herr Professor Behrens.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Dazu gibt es keine kontrollierten Daten aus Studien, weil es so gut wie keine kontrollierten Studien mit Kindern oder Jugendlichen dazu gibt. Das ist rein den Pädiatern aufgrund ihrer klinischen Erfahrung überlassen, genauso, wie wir auch prinzipiell postulieren müssen, dass Kinder zum Beispiel andere Nebenwirkungsspektren unter solchen Therapien entwickeln. Demzufolge müssten wir ein eigenes Spektrum für alle Medikamente beschreiben. Das können wir aus Studien heraus nicht tun. So gesehen unterliegt jede Übertragung einer gewissen Schwierigkeit. Aber es gibt ja auch einen ganz klaren medizinischen Bedarf, diese Kinder und Jugendlichen zu behandeln, der schon dadurch deutlich wird, dass diese Medikamente zum Großteil ohne Zulassung und unter Ignorierung der existierenden Daten von Nebenwirkungen eingesetzt werden, einfach aufgrund der Notwendigkeit, diese Kinder zu behandeln.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Behrens. – Wenn ich das für mich zusammenfasse, dann sagen Sie: Man kann in diesem Bereich eigentlich keine belastbare Evidenz generieren, es gilt aber, obwohl die bei Erwachsenen angewandte und eingesetzte Vergleichssubstanz für Kinder eben nicht zugelassen ist, das Prinzip Hoffnung, dass – ich überspitze das jetzt ganz bewusst – die positiven Wirkungen, bezogen auf diese zweckmäßige Vergleichstherapie, auch bei Kindern eintreten, sei es, sie werden mit Substanz A, B oder C behandelt. Das war ja eben exakt die Frage, die Herr Kaiser gestellt hat: Gibt es belastbare Daten, die das, was Sie hier als Vermutung oder vielleicht auch als Erfahrung aus der klinischen Praxis in den Raum stellen, wissenschaftlich untermauern? – Frau Müller, bitte, und dann Herr Eyding.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine kleine Nachfrage zu einem Aspekt, den Sie eben genannt haben. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass in dem Bereich der Kinder – hier geht es ja eigentlich nur um Jugendliche, die körperlich ausgereift sind, nicht um Kleinkinder, bei denen es ganz andere Wirkweisen und Verstoffwechselungen gibt; da ist wirklich noch einmal ein erheblicher Unterschied –, wie ich es aus der Onkologie kenne, die OLU-Anwendung, also die Anwendung von Wirkstoffkombinationen außerhalb der Zulassung, fast schon eher das Übliche ist. Wir kennen das ja, und da wird auch von gesetzgeberischer Seite gegengesteuert, weil man eben weiß, dass es im pädiatrischen Bereich leider sehr wenig Ergebnisse gibt und die Erfolge dort insgesamt nicht so sind, wie man es sich wünschen würde. Habe ich das also richtig verstanden, dass es dabei wirklich zu einem Großteil um OLU-Anwendungen geht?

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Das ist der Großteil. In den letzten zwei bis drei Jahren hat es einige Zulassungen, die nachgereicht wurden, gegeben, aber das gesamte Feld ist davon charakterisiert.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Okay, vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Eyding, Frau Dr. Nahnauer.

**Herr Dr. Eyding:** Ich schlage vor, meine Frage zurückzustellen, wenn es noch Kommentare zu diesem Thema gibt, da ich noch ein anderes Thema anschnneiden wollte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer dazu. Sie hatten bei OLU die Hand gehoben.

**Frau Dr. Nahnauer:** Meine Frage geht weniger zu OLU als dazu, welche Studien denn noch im Bereich Kinder laufen. Oder haben Sie da Zurückstellungen, Freistellungen? Wie ist da der Status?



**Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare):** Es ist eine Studie komplettiert worden, die dazu geführt hat, dass wir die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren haben, wie in der Fachinformation auch dargelegt. Es laufen derzeit weitere Studien bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren, wo auch andere Formulierungen, niedrigere Dosierungen geprüft werden: 25 mg einmal täglich, 10 mg einmal täglich. Aber diese Studien sind nicht abgeschlossen. Wir sind jedoch schon einmal sehr froh, dass wir als Firma die Möglichkeit haben, das Medikament Kindern, die wirklich einen hohen medizinischen Bedarf haben, wie eben ausgeführt wurde, zumindest denjenigen ab 12 Jahren, schon zur Verfügung zu stellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nahnauer, Nachfrage.

**Frau Dr. Nahnauer:** Wann rechnen Sie mit Ergebnissen, die ja dann ziemlich unkompliziert Eingang in die Fachinformation finden?

**Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare):** Erste primäre Ergebnisse, vor allem, was die Sicherheitsdaten angeht, haben wir auf einem internationalen Kongress im März dieses Jahres präsentiert; aber das sind präliminäre Daten. Die Studien werden noch weitergeführt. Ich kann jetzt kein Datum nennen, wann wir das schlussendlich zur Zulassung einreichen können. Aber wir arbeiten mit Hochdruck daran, dass dies schnellstmöglich geschieht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, anderer Komplex.

**Herr Dr. Eyding:** Ich hab eine Frage zu dem Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen“. Wir hatten ja bei anderen Anhörungen und anderen Substanzen lange Diskussionen gehabt zu den Zeitpunkten, um auseinanderzudividieren, ob wir hier IRIS-Fälle oder tatsächlich AIDS-definierende Erkrankungen haben. Ich hab jetzt nichts dazu gefunden, weder in der IQWiG-Nutzenbewertung noch im Dossier. Ich weiß nicht, ob ich das überlesen habe. Vielleicht können Sie Stellung zu den Zeitpunkten beziehen und dazu, ob wir etwas dazu bekommen, wann diese Fälle eigentlich aufgetreten sind.

**Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare):** Es ist in der Tat richtig, dass wir das im Dossier nicht näher aufgeführt hatten. Wir haben diese Analysen, können sie im Detail auch noch nachliefern. Vielleicht nur ein paar Stichpunkte dazu: In der SINGLE-Studie traten bei den nicht vorbehandelten Patienten jeweils fünf Fälle in beiden Armen auf, bei jeweils etwas über 400 Patienten pro Arm, und zwei davon jeweils pro Arm in den ersten vier Wochen. Das kann man so als grobe Maßschnur nehmen für die Frage, ob etwas möglicherweise IRIS sein könnte oder einfach eine Folge der Grunderkrankung, die nicht ursächlich mit der Therapie zusammenhängt. In der Studie bei vorbehandelten Patienten, der SAILING-Studie, waren es zehn Fälle im Dolutegravir-Arm und insgesamt fünf Fälle im Raltegravir-Arm. Wenn man die ersten vier Wochen ausblendet, würden davon sechs Fälle im Dolutegravir-Arm und vier Fälle im Raltegravir-Arm nach Woche vier stehen bleiben. Aber das können wir gern noch im Detail nachreichen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen oder auch Anmerkungen? Die anderen Stellungnehmer sind natürlich herzlich eingeladen, wenn sie noch in irgendeiner Form Stellung nehmen möchten, dies zu tun. Das gilt ganz besonders auch für die beiden Fachgesellschaften. Wenn Sie etwas formal im Zusammenhang, möglicherweise den Wert dieses Wirkstoffs für die Versorgung, darstellen möchte, dann ist Ihnen das unbenommen. – Bitte schön, Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Was die AIDS-definierenden Ereignisse anbetrifft, haben wir das in unserer Stellungnahme auch schon konkretisiert. Wir waren doch sehr verwundert, dass in der Nutzenbewertung diese sehr wenigen Ereignisse so schwer gewichtet werden, dass die primären Endpunkte,

spricht das virale Ansprechen, hier gänzlich in Abrede gestellt werden und dass quasi Tendenzen aus einer absoluten Anzahl der Ereignisse von 1 zu 0, 2 zu 1, 5 zu 5 so dermaßen schwerwiegend vom IQWiG gewichtet werden, um die anderen Endpunkte gänzlich in Abrede zu stellen.

Wenn wir schon bei diesem Thema sind: Das, was Herr Kaiser zuvor angesprochen hat, dass er grundsätzlich kein Problem mehr hätte mit einer LOCF-Auswertung, was die Ansprechraten anbetrifft, nehme ich verbandsseitig doch zumindest sehr verwundert zur Kenntnis, wenn man bedenkt, dass das virale Ansprechen vom IQWiG als Endpunkt aus der Bewertung gänzlich ausgeschlossen wurde. Ich stelle jetzt an das IQWiG keine Frage, aber ich nehme das sehr verwundert zur Kenntnis, dass diese Auswertung auf einmal sehr interessant erscheint.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bezogen auf das virale bzw. virologische Ansprechen ist ja eben schon auf andere Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses hingewiesen worden. Vor diesem Hintergrund werden wir bei unserer Bewertung dann eben die Frage zu entscheiden haben, ob es dort eine Kontinuität gibt oder geben muss oder ob es hier Gründe geben könnte, dann eben in anderer Weise als bei den beiden erwähnten Beschlüssen zu verfahren. Das ist der Punkt, den Sie hier noch mal adressieren an der Stelle, Herr Rasch.

Wer möchte noch von den weiteren Stellungnehmern? – Bitte schön, Herr Dr. Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich möchte nicht nur zu den Jugendlichen Stellung beziehen; denn das Klientel, das wir hauptsächlich behandeln, sind sicherlich die schon erwachsenen Patienten. Ich würde das Ganze gerne auch aus praktischer Sicht beleuchten; denn der Wert einer neuen Substanz auf dem Markt ergibt sich für uns natürlich nicht nur über randomisierte klinische Studien, sondern letztendlich ordnen wir solch eine neue Substanz auch im gesamten Umfeld der Behandlung, der bestehenden Substanzen, Substanzklassen, die da sind, ein – Dolutegravir ist jetzt der dritte Integrase-Hemmer – und fordern letztendlich von solch einer Substanz natürlich einen Mehrwert für die Patienten, der sich einmal sicherlich schon über die bisher diskutierten Punkte – Viruslast, geringere Resistenzentwicklung – zeigt.

Für uns ist natürlich auch ein wichtiger Punkt, dass wir für die sicherlich kleiner werdende Gruppe schwer vorbehandelter Patienten neue Therapieoption zur Verfügung zu haben.

Verträglichkeit spielt natürlich eine große Rolle für Patienten. Zu Beginn ist schon angesprochen worden, dass sich natürlich auch das Bild der HIV-Infektionen ein bisschen ändert, wir weniger mit AIDS-definierenden Ereignissen zu tun haben, sondern eher mit Komorbiditäten, zum Teil auch den Nebenwirkungen der alten HIV-Medikamente geschuldet.

Adhärenz spielt für uns eine große Rolle. Wir sind immer dankbar, wenn Patienten ihr Medikament tatsächlich nur einmal am Tag einnehmen müssen.

Last but not least spielen neben den anderen genannten Faktoren natürlich auch Wechselwirkungen eine Rolle. Gerade in der Gruppe der komorbiden Patienten, die viele zusätzliche Medikamente einnehmen müssen, sind wir immer dankbar für eine Substanz, die möglichst wenige Wechselwirkungen hat. Dolutegravir gehört definitiv dazu.

Natürlich spielt dann auch das Therapiemonitoring eine Rolle. Es gibt Substanzen, die einen hohen Aufwand für uns bedeuten, zum Beispiel in Form der Überwachung verschiedener Organsysteme aufgrund von potenziellen Nebenwirkungen.

Ich glaube, all das sind durchaus Punkte, die Dolutegravir für uns zu einer wertvollen Substanz in unserem Armamentarium der HIV-Therapie machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Christensen. – Ich frage: Gibt es weitere Fragen, Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen jetzt die Gelegenheit geben, dazu noch einmal konkret etwas zu sagen, wenn Sie wollen, bitte Sie anschließend aber, zusammenfassend das zu würdigen, was hier bei dieser Anhörung an für Sie wichtigen Erkenntnissen gewonnen worden ist. – Herr Banik, bitte.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare):** Ich wollte gerne noch einmal einen Punkt aufgreifen – ganz bewusst auch den anderen Gedankenfluss nicht störend – zu dem Thema, inwieweit tatsächlich zweckmäßige Vergleichstherapie bei den vorbehandelten Patienten vorgelegen hat oder nicht. Wir sind davon vorhin nach meinem Empfinden etwas schnell abgewichen, und ich denke, einige Gedanken dazu könnten es noch ein bisschen illustrieren. Wir haben nach meinem Gefühl in vielen Diskussionen und Bewertungen schon das Problem gehabt, was individualisiert ist und wie ich das nachweise. Das kommt eben öfter vor, weil die zweckmäßigen Vergleichstherapien auch häufiger so geschnitzt sind.

Manchmal hilft es, denke ich, wenn man die Frage einfach umkehrt, also: Warum soll denn für die Population der Patienten in der SAILING-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie eigentlich nicht vorgelegen haben? Diesen Nachweis kann man nämlich überhaupt nicht antreten. Insofern würde ich sagen, die Individualisierung hat trotzdem vorgelegen. Ich glaube, das beruht eben so ein bisschen auf der Verwechslung von individualisiert mit beliebig oder erschöpfend. Hier geht es ja darum, wie wir erläutert haben, dass eine individualisierte HIV-Therapie darin besteht, dass sie wirksam ist. Es muss eine wirksame Kombination zusammengestellt werden können. Und das war, wie mehrere meiner Mitredner ja schon erläutert haben, bei diesen Patienten sehr weitläufig möglich, da eben dieser Suszeptibilitäts-Score für mindestens 95 Prozent der Patienten über 5 lag; das heißt, Optionen bestanden.

Wir haben aus diesen Optionen in der Studie eine konkret herausgegriffen, nämlich die, die in dem Third Agent beide Male einen Integrase-Inhibitor hat. Darüber hinaus konnten aber in dieser – wohl-gemerkt – doppelblinden Studie weitere Therapiebestandteile individualisiert gewählt werden und auch im Studienverlauf angepasst werden. Vielleicht ist es dahin gehend eben auch illustrativ zu sagen, dass es allein, wie ich glaube – ich zitiere das jetzt aus dem Kopf –, 72 unterschiedliche Therapieregimes in der Studie gab. Das heißt, bezüglich dieser einen Komponente, die hier die Studienfrage für uns beantworten ließ, haben wir eingegriffen und haben aus dieser Vielfalt der Optionen eine herausgegriffen, aber die Patienten waren individuell nach Leitlinien und anderen Regeln der Kunst gut eingestellt bezüglich einer wirksamen Therapie. Deshalb noch einmal das Plädoyer dafür, dass das unserer Meinung nach sozusagen eine Realisierung der möglichen individualisierten Therapien ist. Es wären auch andere möglich gewesen, aber darum geht es ja nicht.

Also noch einmal: Den Nachweis für den Umkehrschluss, dass es nicht individualisiert im Sinne einer wirksamen Behandlung gewesen wäre, kann man nicht antreten. Und sozusagen als Brückenschluss dazu ist ja auch nicht zu vergessen diese Quantifizierung der Optionen an den deutschen Datenbanken, wo wir gesagt haben, es sind weit über 85 Prozent, für die es in Frage kommt. Diese konkret gewählte Behandlung bezüglich des Third Agents zeigt ja, dass es auch repräsentativ ist. Dass andere Optionen da waren, aber in diesem Falle nicht alle gleichzeitig geprüft werden konnten, wird schon, wie ich denke, anhand der Fallzahlen evident.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese aus Ihrer Sicht wichtige Präzisierung und Ergänzung. Wird dazu noch einmal das Wort gewünscht? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen jetzt die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen. Bitte schön.

**Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare):** Vielen Dank, Herr Hecken. Ich möchte zum Abschluss gar nicht mehr viel sagen. Ich glaube, die von uns angesprochenen zwei zentralen Punkte konnten ausreichend diskutiert, Fragen dazu gestellt und hoffentlich beantwortet werden: zum einen eben das Thema, für welche Population die Evidenz der SAILING-Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens relevant ist, und zum anderen die Frage nach den Endpunkten „Virologisches Ansprechen“ und „Resistenzen“.

Es freut mich, dass wir auch noch über die Jugendlichen – 12 Jahre und älter – sprechen konnten und dass dann auch noch die Frage nach der medizinischen Relevanz für die schwerst Vorbehandelten aufkam, da, wie ich glaube, gerade das zwei Patientenpopulationen sind, für die es ganz wichtig ist, dass weiterhin Therapieoptionen zugelassen werden, auch wenn es aus streng methodischen Gründen manchmal schwierig ist, hier wirklich genau den Nachweis zu bringen, der in diesem Rahmen gefordert ist. Aber es freut mich, dass auch diese Patientenpopulationen angesprochen wurden.

Ansonsten gibt es von uns nichts mehr hinzuzufügen. Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an alle, die zu der Anhörung gekommen sind, für die aus unserer Sicht auch spannende und in manchen Punkten eben auch ein Stück weiterführende Diskussion und für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das jetzt eben zusammen mit den schriftlichen Stellungnahmen zu wägen haben und dann eine Entscheidung treffen.

Danke schön, dass Sie sich die Zeit genommen haben. Wir sehen uns sicher demnächst einmal wieder. Bis zum nächsten Mal! Schönen Resttag für Sie!

Schluss der Anhörung: 13.05 Uhr