

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2015
von 13.13 Uhr bis 13.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Eberle
Herr Dr. Inama-Sternegg
Frau Unmüßig
Herr Dr. Walli

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

Frau Aßmann
Frau Rochon

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

Frau Dransfeld
Frau Wiesmayer

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

Frau Dr. Fröhlich
Herr Dr. Hülsenbeck

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Dr. Becker
Frau Dr. Witte

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

Herr Dr. Meyer-Bunsen
Herr Dr. Wirth

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung. Entschuldigen Sie zunächst die Verspätung von immerhin einer Stunde und 15 Minuten, aber die beiden vorangegangenen Anhörungen haben sich etwas in die Länge gezogen. Wir haben heute die mündliche Anhörung im Rahmen eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung im Bereich der Behandlung von HIV-Infektionen. Wir haben als Basis für das Stellungnahmeverfahren und die heutige mündliche Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 18. Dezember 2014, in der das IQWiG bei den therapienaiven Erwachsenen zu dem Ergebnis kommt, dass die in Rede stehenden Wirkstoffe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen erbracht haben, für die anderen Indikationen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Teilweise deckt sich das auch mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers in jedenfalls zwei Bereichen, nämlich bei den therapienaiven Jugendlichen ab zwölf Jahren und bei den vorbehandelten Jugendlichen ab zwölf Jahren. Dazu hat der pU keinen Zusatznutzen beansprucht, weil er hierzu keine relevanten Daten vorgelegt hat.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens haben Stellungnahmen abgegeben: ViiV Healthcare GmbH, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, MSD, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, AbbVie und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Wir sollten uns aus meiner Sicht in der heutigen Anhörung schwerpunktmäßig – die Aufzählung ist selbstverständlich nicht abschließend – mit der Frage der Studienqualität insbesondere bei den therapienaiven Erwachsenen beschäftigen. Wir sollten diskutieren, inwieweit die Subgruppenanalysen der SPRING 1 und die Metaanalyse der Studien SPRING 1 und SINGLE für eine Bewertung hier herangezogen werden können. Dann müssen wir uns mit der Anerkennung der SAILING-Studie für vorbehandelte Patienten beschäftigen, die möglicherweise in Verbindung mit der verwendeten Datenbankauswertung gesehen werden kann, die eine Quantifizierung des Patientenanteils mit Resistenzen gegebenenfalls zu ermöglichen imstande ist. Dann sollten wir uns mit den Morbiditätspunkten, hier insbesondere dem virologischen Ansprechen und den Resistenzen und mit dem Stellenwert des Endpunkts „Auftreten Aids-definierter Ereignisse“ beschäftigen; darauf ist in den Stellungnahmen sehr viel Raum verwendet worden. Dann müssen wir die Frage besprechen, ob die Daten erwachsener Patienten auf therapienaive und vorbehandelte Jugendliche möglicherweise übertragbar sind, und wir müssen uns mit der Frage der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschäftigen. Es ist also ein bunter Strauß an Dingen, die adressiert werden müssen.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung – das muss ich für das Protokoll tun – Frau Eberle, Herrn Dr. Inama-Sternegg, Frau Unmüßig und Herrn Dr. Walli für ViiV Healthcare, Frau Aßmann und Frau Rochon für Boehringer Ingelheim, Frau Dransfeld und Frau Wiesmayer für Gilead Sciences, Frau Dr. Fröhlich und Herrn Dr. Hülsenbeck für AbbVie Deutschland, Frau Dr. Becker und Frau Dr. Witte von MSD, Herrn Dr. Meyer-Bunsen und Herrn Dr. Wirth von Janssen-Cilag und Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Mein Vorschlag ist, dass der pharmazeutische Unternehmer auf der Basis der Dossierbewertung zu den aus seiner Sicht relevanten Punkten Stellung nimmt, und dann würden wir in eine muntere Frage- und-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Bitte schön.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Herzlichen Dank. – Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Es freut mich, dass wir heute wieder hier sein können, in etwa acht Monate nach dem

Gespräch zu Dolutegravir als Einzelsubstanz. Wir möchten heute aus diesem bunten Strauß, wie Sie ihn bezeichnet haben, eigentlich nur ein paar Kernthemen herausziehen, die aus unserer Sicht hier diskutiert werden sollten und bei denen ein gewisser Klärungsbedarf besteht, nachdem unsere schriftliche Stellungnahme recht umfassend war und wir davon ausgehen, dass die allgemein bekannt ist.

Eingangs ganz kurz, um vorzustellen: Frau Unmüßig ist für den gesundheitsökonomischen Bereich verantwortlich, Frau Eberle ist dankenswerterweise sehr kurzfristig für Herrn Banik eingesprungen zum Thema der Methoden und Statistik, sie hat erst gestern von ihrem Glück erfahren, da Herr Banik leider akut erkrankt ist. Sollte es daher bei dem einen oder anderen methodischen Thema sehr stark in die Tiefe gehen, kann es sein, dass wir um Entschuldigung bitten müssen und die Informationen und Antwort vielleicht nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wird sie schon machen.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Neben mir Herr Dr. Walli, medizinischer Direktor von ViiV, und ich bin Geschäftsführer von ViiV Healthcare hier in Deutschland.

Wie bereits vor etwa acht Monaten angesprochen, und zwar im Zusammenhang mit der Einzelsubstanz Dolutegravir, geht es auch heute wieder unter anderem um diese Substanz, auf der das Regime Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, Handelsname Triumeq, basiert. Wir haben auch damals schon angesprochen, dass sich Dolutegravir als Substanz vor allem dadurch auszeichnet, dass hier ein ziemlich einzigartiges Studienprogramm bei Zulassung vorlag, ein Studienprogramm, das erstmals im HIV-Bereich Überlegenheit zu Vertretern aus allen drei relevanten Substanzklassen auch aus den Leitlinien gezeigt hat, und ein Studienprogramm, das wirklich über eine sehr breite Patientenpopulation Daten geliefert hat, vom Bereich der nicht Vorbehandelten bis in den Bereich der Vorbehandelten. Dieses Studienprogramm ist natürlich auch für die heutige Diskussion relevant, nachdem, wie gesagt, Triumeq in erster Linie auf Dolutegravir als Substanz aufbaut.

Es hat uns natürlich gefreut, dass das IQWiG offensichtlich in Triumeq wiederum einen Innovations-schritt gesehen hat, der sich auch aus der Nutzenbewertung herauslesen lässt. Dennoch sind wir der Meinung, dass es in zwei, drei Bereichen noch Klärungsbedarf gibt.

Dieser Innovationsfortschritt ist nach den ersten Monaten, in denen Triumeq zugelassen ist, durchaus auch von Versorgerseite sichtbar; dies wird uns ganz klar wiederspiegelt. Triumeq trifft hier sicher einen Bereich, wo ein wirklicher Wert gesehen wird. So hören wir sowohl von Versorgern als auch von Patienten, dass diese Substanzkombination absolut einen Platz in der Versorgung von HIV hat und einen weiteren Fortschritt bedeutet. Das spiegelt sich nicht zuletzt auch darin wider, dass wir bereits jetzt einen sehr breiten Einsatz, und zwar sowohl im nicht vorbehandelten als auch im vorbehandelten Bereich, sehen.

Die drei spezifischen Punkte, über die wir uns heute gerne näher unterhalten wollten und die auch Sie, Herr Hecken, bereits angesprochen haben, sind zum einen die Definition der Populationen bei vorbehandelten Patienten, zum Zweiten die Relevanz der Morbiditätsendpunkte virologisches Ansprechen sowie Resistenzvermeidung und zum Dritten die Relevanz der SPRING-1-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten als relevante Evidenz für diese Population.

Zunächst zum ersten Punkt, der Definition der Patientengruppen bei vorbehandelten Patienten. Grundsätzlich folgen wir hier der Einschätzung des IQWiG, dass zwischen der Beurteilung der Einzelsubstanz Dolutegravir sowie der Beurteilung der Substanzkombination Triumeq höchstmögliche Konsistenz vorliegen sollte. Insofern ist es für uns nachvollziehbar, dass sich das IQWiG hier in der Definition der Populationen bei vorbehandelten Patienten offensichtlich sehr stark an den G-BA-

Beschluss zu Dolutegravir angelehnt hat. Abgesehen von dieser grundsätzlichen Konsistenz oder, wenn man so will, auch grundsätzlichen Übertragbarkeit der Daten von Dolutegravir und auch des Beschlusses zu Dolutegravir ist uns aber genauso wichtig, hier eine größtmögliche Realitätsnähe sicherzustellen, und zwar zum Versorgungsalltag. Da möchte ich zeitlich ganz kurz etwas zurückgehen. Wir hatten uns im Februar 2013 in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA auch über die Frage unterhalten, wie denn Populationen im vorbehandelten Bereich zu sehen sind, und die Aussage des G-BA damals war, dass es sich hierbei einerseits um vorbehandelte Patienten handelt, für die der Integrasehemmer Raltegravir – damals war Raltegravir der einzige Integrasehemmer, der zur Verfügung stand – eine Option darstellt, und im Gegensatz dazu um die zweite Population, für die Raltegravir als Integrasehemmer keine Option darstellt.

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung eine etwas abweichende Terminologie verwendet, die auch Gegenstand der Anhörung zu Dolutegravir war. Der G-BA hat im Beschluss wiederum eine etwas andere Terminologie verwendet, und zwar stand im G-BA-Beschluss zu Dolutegravir, es handele sich bei einer Population um diejenigen, für die eine Integrasetherapie die erste Therapieoption darstellt, bzw. bei einer anderen Population um diejenigen, für die Integrase eine nachrangige Option darstellt. Wir haben diesen Beschluss im August 2014 zunächst einmal kritisch entgegengenommen und haben in den folgenden Wochen und Monaten seit August 2014 dann auch wiederum im Dialog mit den Versorgern, den Behandlern, gesehen, dass diese Terminologie so im HIV-Bereich nicht gebräuchlich ist und durchaus zu Missverständnissen führt. Herr Walli wird das aus medizinischer Sicht dann noch kurz erläutern. Nur ganz kurz vorab: Der Grund liegt darin, dass ein Behandler grundsätzlich nach dem Ausschlussprinzip vorgeht und sich zunächst die Frage stellt: Ist diese Substanz oder Substanzklasse denn eine Option oder eben keine Option? Wenn sie keine Option ist, dann bewegt man sich in dem Bereich, in dem es mehrere Optionen für diesen Patienten gibt, und dann wird patientenindividuell entschieden und die Substanzkombination als Therapie zusammengestellt. Was uns hier widergespiegelt wurde, ist also vielmehr eine Überlegung: Ist es eine Option, bzw. ist es keine Option? So sehen wir auch in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit, noch mehr Klarheit, noch mehr Sicherheit auch im Versorgungsalltag zu schaffen. Aus unserer Sicht sollten demnach diese zwei Populationen so definiert sein, dass es sich in einer um die Patienten handelt, für die Integrasehemmer eine Option darstellen, und in der anderen um die, für die Integrasehemmer oder integrasehemmerbasierte Regime keine Option darstellen. Für die erste, nämlich für die, für die Integrasehemmer oder integrasebasierte Regime eine Option darstellen, sehen wir aufgrund der grundsätzlichen Übertragbarkeit der Daten von Dolutegravir einen Zusatznutzen für Triumeq, auch wenn wir akzeptieren, dass aus methodischen Gründen dieser Zusatznutzen nicht quantifiziert werden kann und es sich daher um einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen handeln muss.

Zum zweiten Punkt, den Morbiditätsendpunkten, möchte ich nur sagen, dass hierzu gerade zum virologischen Ansprechen in den G-BA-Beschlüssen schon öfter eine ganz klare Position bezogen wurde und wir daher eigentlich davon ausgehen, dass auch mit Triumeq wiederum virologisches Ansprechen einerseits als patientenrelevant anerkannt wird und andererseits entsprechend für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

Auch das Thema der Resistenzen wird Herr Walli kurz aufgreifen.

Der letzte Punkt – damit endet meine kurze Ausführung –: die Relevanz der SPRING-1-Studie. Auch hier – ich glaube, wir haben das relativ ausführlich in unserer schriftlichen Stellungnahme getan, ich möchte es daher nicht wiederholen – sehen wir, dass die SPRING-1-Studie absolut als relevante Evidenz für den Bereich der nicht vorbehandelten Patienten anzusehen ist. Hieraus ergibt sich dann für uns, dass es sich im Bereich der vorbehandelten nicht nur um einen Hinweis, sondern um einen Beleg für einen Zusatznutzen handeln sollte.

Das sind also die drei Punkte: Wir halten die Terminologie eine bzw. keine Option in der Definition der Population vorbehandelter Patienten für korrekt und auch im Versorgungsalltag für nachvollziehbar. Analog zu Dolutegravir halten wir für Patienten, für die ein Integrasehemmer bzw. ein integrasebasiertes Regime eine Option darstellt, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für gerechtfertigt. Wir sehen die beiden Morbiditätsendpunkte virologisches Ansprechen und Resistenzen als patientenrelevant und halten daher auch für diese Endpunkte die Anerkennung eines Zusatznutzens für angebracht. Wir sehen die Daten aus SPRING 1 als relevant, und somit sollte für nicht vorbehandelte Patienten ein Beleg und nicht nur ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegeben werden. – Herr Walli wird aus medizinischer Sicht noch ein paar Worte dazu sagen. Damit möchte ich meine Einleitung schließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Walli, bitte.

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Ich möchte auf ein paar der Punkte, die Herr Inama erwähnt hat, vertiefend eingehen und aus Zeitgründen und weil es in der Stellungnahme schon ausführlich dargelegt war, das eine oder andere wirklich nur noch streifen.

Die Patientenrelevanz der Endpunkte virologisches Ansprechen und Minimierung der Resistenzentwicklung war mehrfach schon Gegenstand von Nutzenbewertungsverfahren und auch unserer Anhörung. Die drei Punkte, die mir wichtig erscheinen, sind: Die maximale Senkung der Viruslast ist gemäß der deutsch-österreichischen Leitlinien eines der entscheidenden Therapieziele, da es im Sinne eines pathogenetischen kausalen Ansatzpunktes zur Senkung der Morbidität beiträgt. Vom G-BA ist auch bereits im Rahmen der Bewertung der Einzelsubstanz Dolutegravir die Operationalisierung, die wir damals für die Einzelsubstanz gewählt haben – genauso wie wir es jetzt für Triumeq getan haben –, anerkannt worden. Es handelt sich um einen Responderendpunkt, und wir haben uns hier an den Vorgaben der Zulassungsbehörden EMA und FDA orientiert.

Ein zweiter Punkt ist, inwieweit virologisches Ansprechen Resistenzvermeidung abbildet. Aus unserer Sicht sind das zwei voneinander getrennt zu betrachtende patientenrelevante Endpunkte. Nur um zwei Beispiele zu nennen: Wie in unserem Dossier dargelegt, haben wir in der Vergleichsstudie bei nicht vorbehandelten Patienten gegen Raltegravir bei vergleichbarem virologischem Ansprechen einen deutlichen Unterschied zugunsten des Dolutegravirarms im Hinblick auf Resistenzvermeidung gesehen. In ähnlicher Weise fand sich in einem anderen Verfahren, in dem bei nicht vorbehandelten Patienten Efavirenz mit Rilpivirin verglichen wurde, ebenfalls ein vergleichbares virologisches Ansprechen in der Gesamtgruppe bei Unterschieden in dem Auftreten von Resistenzen. Dies belegt einfach, dass virologisches Ansprechen nicht vollständig Resistenzvermeidung abdecken kann.

Der dritte und letzte Punkt zu dem Aspekt der Endpunkte. Resistenzen sind und bleiben eine gefürchtete Komplikation in der Infektologie. Sie führen zum Ausschluss bestimmter Therapieoptionen und nehmen somit wesentlich Einfluss auf die Behandelbarkeit, auf Erfolgsraten, aber auch auf die Komplikationen einer antiinfektiven Therapie. Das ist ein Problem nicht nur bei zeitlich begrenzten antiinfektiven Behandlungen, Stichwort MRSA oder Tuberkulose. Es ist erst recht im Blick auf eine lebenslange Therapie, wie sie bei HIV vorliegt, ein Problem. Um mit einem heute nicht anwesenden DAIG-Vorstand zu sprechen: Behandler, Experten bezeichnen die Resistenzentwicklung gerne als den Herzinfarkt der HIV-Therapie, wegen der langfristigen Konsequenzen, die aus Resistenzentstehung resultieren können.

Aus den genannten Gründen halten wir es, wie Herr Inama schon gesagt hat, daher für gerechtfertigt, dass für Triumeq aufgrund der im Dossier dargestellten Daten für die patientenrelevanten Endpunkte

virologisches Ansprechen und Resistenzentwicklungsvermeidung ein Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität zugesprochen wird. – So viel zu den Endpunkten.

Abschließend noch ein paar Worte zum Thema der Kategorisierung der Population der vorbehandelten Patienten im Einklang mit der Versorgungsrealität. Auch hier kurz nur drei Punkte, auf die ich eingehen möchte. Zum einen: Auf Populationsebene kann man grundsätzlich von einer Gleichrangigkeit mehrerer Therapieoptionen ausgehen. Eine grundsätzliche Rangfolge im Sinne einer Priorisierung oder Bevorzugung einer Therapie gegenüber einer anderen ist so nicht erkennbar und auch in den Leitlinien so nicht ableitbar. In den Leitlinien werden beispielsweise für nicht vorbehandelte Patienten Integrasehemmer gleichrangig zu Proteasehemmern oder NNRTI-basierten Regimen empfohlen, ohne dass eine Priorisierung erkennbar ist. Im Falle der vorbehandelten Patienten stellt sich die ganze Therapieempfehlung etwas komplexer dar. Dort wird auf das Vorgehen im individuellen Fall hingewiesen.

Zweitens. Auf individueller Ebene – um das aufzugreifen –: Im ersten Schritt erfolgt in der ärztlichen Versorgungsrealität ein Ausschluss derjenigen Substanzen, die nicht zur Verfügung stehen, die keine Option darstellen. Der relevanteste Grund dafür ist das Vorliegen von Resistenzen und eine damit einhergehende Unwirksamkeit der Substanzen. Aus allen anderen Substanzen, die dann übrig bleiben und somit eine Option darstellen, wird unter Berücksichtigung der Therapiehistorie im individuellen Fall eine geeignete Kombination ausgewählt. Das ist genau das Vorgehen, das beispielsweise bei der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in unserem Fall für vorbehandelte Patienten auch so beschrieben wird.

Drittens. Man sieht den Stellenwert der integrasehemmerbasierten Regime auch daran, dass in den letzten Jahren der Einsatz stetig zugenommen hat. Man kann davon ausgehen, dass Ende letzten Jahres nach den Zahlen, die uns vorliegen, circa 60 Prozent aller Therapieumstellungen eine Umstellung auf ein integrasehemmerbasiertes Regime waren.

Aus all den genannten Gründen erscheint uns somit eine Kategorisierung der vorbehandelten Patienten in solche Patienten, für die ein integrasehemmerbasiertes Regime ein Option darstellt, und solche Patienten, für die eine solche integrasehemmerbasierte Kombination keine Option darstellt, als medizinisch plausibel und im Einklang mit der Versorgungsrealität. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Walli. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen? – Herr Dr. Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Erst einmal vielen Dank für die Ausführung. Ich habe, weil auch Sie diese drei Punkte angesprochen haben, zu dem einen oder anderen Anmerkungen oder auch Nachfragen. Der Punkt mit der Definition der Population der vorbehandelten Patienten ist auch in der Anhörung zu der Monosubstanz sehr ausführlich diskutiert worden. Da, denke ich, ist sehr klar herausgearbeitet worden, dass mit der Argumentation, die Sie jetzt fahren, es eigentlich dazu führt, dass die von Ihnen durchgeführte Studie eben gerade nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllen würde. Das gilt natürlich nur für die Monosubstanz, denn für die Kombination, die Fixkombination, haben Sie insgesamt keine relevanten Daten vorgelegt, weder für die Operationalisierung, wie sie vom G-BA verwendet wurde, noch für die Operationalisierung, wie Sie sie jetzt vorschlagen. Sie haben keinerlei relevanten Daten für die Fixkombination. Insofern ist das vielleicht ein Nebenschauplatz.

Viel wichtiger sind die beiden anderen Punkte, nämlich zum einen das virologische Ansprechen. Dabei geht es letztlich darum, ob das ein patientenrelevanter Endpunkt oder ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist. Selbstverständlich haben wir das in vorherigen Bewertungen als einen relevanten Endpunkt gesehen und darauf basierend bestimmte Schlussfolgerungen abgeleitet. Sie

suggestieren jetzt und auch in Ihrer Stellungnahme, dass der G-BA alleine die Operationalisierung, die Sie vorgeschlagen haben, anerkannt hätte. Das ist nicht richtig. Sie zitieren auch die Tragenden Gründe in den Stellungnahmen falsch. Der G-BA hat sich sowohl die Responderanalyse angeschaut, die Sie vorgelegt haben, als auch die Non-Responder-Analyse, die als Sensitivitätsanalyse nachträglich betrachtet worden ist; dies ist gleichberechtigt in der Beschlussfassung und in den Tragenden Gründen dargestellt. Sie haben hier also eine Unsicherheit in der Auswertung. Sie haben sie auch nicht adressiert. Leider haben Sie sowohl in dem Dossier als auch in den Stellungnahmen nicht das gemacht, was Sie eigentlich für die Monosubstanz in der Anhörung angekündigt hatten, nämlich bestimmte Analysen nachzureichen. Es ging nämlich darum, bestimmte LOCF-Analysen nachzureichen. Das ist angekündigt worden, das kann man im Protokoll nachlesen. Das haben Sie nicht gemacht. Es ist eigentlich nach wie vor relevant, eine solche Information zu bekommen, denn das, was das IQWiG und auch der G-BA mit den Daten nur machen konnten, ist letztendlich weniger, als man machen könnte, wenn man alle Daten hätte. Wie gesagt, Sie haben das angekündigt. Vielleicht können Sie gleich noch einmal Stellung dazu nehmen: Erstens. Warum haben Sie das nicht gemacht? Zweitens. Wie sind denn jetzt die Analysen zu den LOCF-Daten?

Der dritte Punkt betrifft den Einschluss der kleineren Studie. Wir haben die ebenfalls als relevant bezeichnet. Das Problem ist, dass Sie keine relevanten Analysen vorgelegt haben. Sie haben eine stratifizierte Randomisierung nach der Backbone-Therapie gemacht. Mit der Analyse, die Sie vorgelegt haben, durchbrechen Sie die Randomisierung. Das hat überhaupt nichts, wie Sie ebenfalls in den Stellungnahmen suggerieren, mit Subgruppenanalyse zu tun, sondern alleine mit der stratifizierten Randomisierung, die Sie durchgeführt haben. Das hätten Sie vorlegen können. Lassen wir aber einmal alles beiseite, was Sie da ausgeführt haben. Wie viele schwere unerwünschte Ereignisse – das ist die konkrete Nachfrage, denn nur das ist der offene Punkt, der aus dieser Studie resultiert – des Grades 3 bis 4 sind denn in der Vergleichsgruppe bei den 17 Patienten aufgetreten, die ebenfalls Abacavir/Lamivudin bekommen haben? Das werden Sie sicherlich wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Ich würde gern auf den ersten Punkt kurz eingehen, und zwar die Frage zu den Populationen. Aus unserer Sicht ist dieses Thema im Versorgungsalltag durchaus relevant. Ich glaube, wir haben uns, wie Sie sagen, im Rahmen der Anhörung zu Dolutegravir ausreichend darüber unterhalten, haben im Rahmen der Anhörung zu Dolutegravir, wie auch im Wortprotokoll nachzulesen ist, verschiedene Positionen dazu diskutiert. Aus unserer Sicht geht es hier und heute nicht um die Diskussion, inwieweit die SAILING-Studie relevante Evidenz darstellt. Es geht uns hier und heute wirklich um die Frage, inwieweit die Terminologie, die sich dann im G-BA-Beschluss findet, für den Versorger im Versorgungsalltag eine Terminologie ist, die genug Klarheit, genug Sicherheit bringt, um damit auch entsprechend die Medikation einsetzen zu können. Aus diesem Blickwinkel heraus ist es für uns durchaus relevant, dass man sich diese Frage noch einmal ansieht, auch wenn wir in diesem Zusammenhang akzeptieren, dass für die Beurteilung von Triumeq, für die Bewertung von Triumeq aus methodischen Gründen die SAILING-Studie nicht herangezogen werden kann. – Ich glaube, zu den anderen zwei Punkten werden meine Kollegen noch etwas sagen.

Frau Eberle (ViiV Healthcare): Ich erkläre generell etwas zu dem MSDF-Algorithmus, mit dem diese, nennen wir es einmal so, virologischen Versager ausgewertet wurden. Das ist ein anerkanntes, konservatives Prinzip. Das wird von der EMA, von der FDA anerkannt. Das ist allgemein im Bereich der HIV anerkannt. Das IQWiG dröselte das nun von der anderen Seite auf und zieht die Patienten heraus, die virologisches Versagen haben, und zählt quasi diejenigen, die wegen unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche haben, als Responder. Das steht natürlich im Gegensatz zu jeglicher tatsächlicher Behandlungssituation, denn wenn ein Patient das Medikament beispielsweise wegen schweren Nebenwirkungen nicht mehr nehmen kann, dann kann ich den nicht als Responder zählen. Das ist ein antikonservativer Ansatz, der so nicht hingenommen werden kann.

Des Weiteren kommt dazu, dass das IQWiG in seiner Bewertung die Zahlen angibt – das sind 42 Patienten pro Behandlungsarm –, die so nicht nachvollziehbar sind. Wir können anhand der Angaben im Studienbericht nicht nachvollziehen, woher diese 42 Patienten kommen. Im Studienbericht werden 31 versus 33 Patienten angegeben. Aber vielleicht kann man noch einmal erklären, woher diese Differenz kommt.

Des Weiteren widerspricht dieser antikonservative Ansatz dem ITT-Ansatz, der generell konservativ die Patienten, von denen man nicht sagen kann, ob sie virologisches Versagen haben oder nicht, als virologische Versager auswertet. Man kann die nicht einfach als Responder darstellen. – Das war es erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wir sind hier in der schönen Situation, dass wir die Diskussion an den gleichen Daten schon einmal geführt haben. Man kann es auch nachlesen, man kann es im Wortprotokoll nachlesen. Von Ihrer Firma wurde gesagt – ich zitiere es –:

Ich stimme Ihnen, wie gesagt, völlig zu: Das bedarf einer Detailbetrachtung.

– Das bezieht sich genau auf diese Daten. – Dann im Zitat weiter:

Wir haben ja auch nicht so furchtbar viele Ereignisse vorliegen, und insofern kann man die auch im Detail betrachten.

Dann wurde angekündigt, die nachzureichen.

Also gleich noch einmal die Frage: Hat sich jetzt bei Ihnen die wissenschaftliche Erkenntnis seitdem geändert, oder war das damals falsch? Was ist da los, und warum können Sie die Daten nicht nachreichen?

Den Punkt „konservativ“ haben wir auch sehr ausführlich diskutiert. Das können Sie ebenfalls im Wortprotokoll nachlesen. Es geht eben nicht um das Konservative im eigentlichen Sinne. Aber, wie gesagt, das müssen wir nicht noch einmal diskutieren. Mit dem ITT-Prinzip hat das erst einmal überhaupt nichts zu tun. Es geht hier um die Frage, wie Sie fehlende Werte ersetzen. Das ITT-Prinzip wird auch bei dem Vorgehen, die fehlenden Werte zu ersetzen, genauso eingehalten. Hier werden natürlich selbstverständlich alle Patienten in ihrem jeweiligen Behandlungsarm ausgewertet. Das ist das ITT-Prinzip, aber nicht, ob Sie fehlende Werte links oder rechts ersetzen.

Ich glaube, es hilft, noch einmal in das Wortprotokoll zu sehen, die Sache noch einmal genau zu analysieren. Trotzdem wäre es für das Verfahren, auch weil aus dem Gremium bei der Anhörung beim letzten Mal kam, es wäre ein wichtiger Punkt, und es wäre sehr begrüßenswert, wenn Sie die Daten nachreichen, wichtig, wirklich die Rückfrage zu beantworten: Warum haben Sie die Daten, die Sie haben, die nicht im Studienbericht sind, nicht nachgereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Inama, bitte.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Vielleicht nur ganz kurz von mir eine Antwort hierauf. Wir haben uns diese Frage noch einmal gestellt und sind, wie von Frau Eberle kurz ausgeführt und wie auch in unserer schriftlichen Stellungnahme kurz dargelegt, zu dem Schluss gekommen, dass für

die Beurteilung im Rahmen dieses Nutzenverfahrens diese Daten hier von nicht essenzieller Relevanz sind, sondern das, was hier methodisch an Daten vorgelegt wurde, im Rahmen des Nutzenverfahrens eine ausreichende Datenbasis darstellt, um eine Beurteilung im Rahmen des Nutzenverfahrens abgeben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Kann man so zur Kenntnis nehmen. Es hilft ja nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte es auch so zur Kenntnis nehmen, weil es beim letzten Mal, wie Sie zu Recht sagen, schon artikuliert worden ist. Das muss man einfach zur Kenntnis nehmen.

Herr Dr. Kaiser: Es war noch eine Frage offen: Wie viele schwere unerwünschte Ereignisse sind in der kleineren Studie in der Vergleichsgruppe, die mit Abacavir/Lamivudin als Backbone behandelt wurden, aufgetreten? Es gibt die Auswahl zwischen 0, 1, 2 oder 3, denn so viele sind in der Gesamtgruppe aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Walli.

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Ich kann Ihnen diese Zahl nicht nennen, weil wir aus den Gründen, die wir in der Stellungnahme ausgeführt haben, weiterhin der Meinung sind, dass der Ansatz, die Daten zusammenzufassen, das heißt Patienten mit Tenofovir/FTC und Abacavir/Lamivudin als Backbone in der Efavirenzgruppe zusammenzufassen, der richtige Ansatz ist. Wenn dies explizit gewünscht ist, können wir das sicherlich noch einmal nachschauen und diesmal auch nachliefern. Aber ich kann Ihnen hier keine Zahl nennen, weil, wie gesagt, wir der Meinung sind, dass der gewählte Ansatz, nämlich die 50 Patienten so zu betrachten, der richtige ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Ich würde nur ganz gerne für das Wortprotokoll noch kurz klarstellen. Ich glaube, es sind zwei Fragen. Die eine Frage ist: Können Daten nachgeliefert werden, ja oder nein? Wie Herr Walli gerade angeboten hat: Das kann sein. Die zweite Frage ist: Erachten wir das für relevant im Rahmen der Nutzenbewertung? Ich glaube, zu dieser Frage ist unsere Position in der schriftlichen Stellungnahme klar dargelegt. Aus unserer Sicht sind diese Daten – die Analysen haben wir vorgelegt, nämlich den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die besteht nun einmal entweder aus Kivexa oder aus Truvada als Backbone – nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, für alle Bänke, auch die Patientenvertretung, sagen zu können, dass wir Ihre Argumentation oder Ihre Position zur Kenntnis genommen haben. Ob wir sie verstehen oder nicht, ist eine völlig andere Frage. Ob sie für Sie hilfreich ist, ist auch eine andere Frage, die dann am Ende der Nutzenbewertung bewertet werden muss. Insofern sage ich: Wenn Sie uns noch irgendetwas wissen lassen wollen, dann stelle ich das anheim. Wenn Sie uns nichts mehr wissen lassen wollen, dann werden wir auf dieser Basis des Nichtwissens die Entscheidung zu treffen haben. Insofern möchte ich in keinsten Weise in Ihre Firmenstrategie eingreifen. Ich glaube, das will hier auch niemand. Die Fragen, die Herr Kaiser gestellt hat, waren aus meiner Sicht geeignet, um Evidenzlücken möglicherweise ein Stück weit zu schließen und um irgendetwas von dem Knochen noch abnagen zu können – um es unmedizinisch und unjuristisch auszudrücken –, was gegebenenfalls eine Bewertung ermöglicht hätte, wo es jetzt keine gibt. Aber, wie gesagt, das sind Ihre ge-

schäftspolitischen Entscheidungen, die Sie zu treffen haben. Wenn Sie der Auffassung sind, dass das alles so optimal und hinreichend ist, um einen Nutznachweis führen zu können, dann ist das aus unserer Sicht sicherlich auch so hinzunehmen. – Weitere Fragen, bitte. – Bitte schön, Herr Taubert.

Herr Taubert: Eine kurze Anmerkung zu der Stellungnahme von Boehringer Ingelheim. Es betrifft quasi strukturell die Patientenvertretung. Da wurde angemerkt, dass es auf meinem Kollegen Herrn Schafberger beruht. Da wurde angezweifelt, dass er alleine der Richtige ist. Das ist natürlich nicht richtig. Herr Schafberger vertritt einen Verband mit 120 Mitgliedsorganisationen. Der Diskurs wird natürlich im Verband im Rahmen der Regelungen, die da bestehen, geführt. Ich vertrete ihn hier auch. Das ist, glaube ich, ganz leicht zu widerlegen. – Nur diesen kurzen Hinweis noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen, keine weiteren Hinweise. – Ja, Herr Rasch, zu Protokoll wie üblich.

Herr Dr. Rasch (vfa): Nicht nur zum Protokoll, sondern auch wiederum zur Zitation des Protokolls, weil wir in der Diskussion zuvor schon einmal dabei waren. Man kann es auch dem Protokoll zu der Dolutegravir-Bewertung entnehmen, dass wir schon damals unsere Probleme hatten, zu verstehen, warum vom IQWiG die Nachfrage zu einer LOCF-Auswertung zum Endpunkt virologisches Ansprechen kommt, wenn der Endpunkt ausdrücklich aus der IQWiG-Bewertung ausgeschlossen wird. Das habe ich damals nicht verstanden, das verstehe ich heute immer noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann müssen Sie leider auch mit diesem Nichtverstehen in den Nachmittag gehen. Aber Sie sind heute Nachmittag auch noch bei uns, und dann werden wir das vielleicht beim nächsten Mal bei ähnlichen Produktkategorien einer finalen Beantwortung zuführen können. – Die Möglichkeit für den pU, abschließend Stellung zu nehmen. Bitte schön.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Vielen Dank, Herr Hecken. – Abschließend möchte ich kurz zusammenfassen. Ich glaube, die Basis dessen, was wir in der schriftlichen Stellungnahme abgegeben haben und auch hier noch einmal zu artikulieren versucht haben, ist, dass wir grundsätzlich davon ausgehen, dass eine Übertragbarkeit von Daten sowie auch des Beschlusses der Einzelsubstanz Dolutegravir auf die Substanzkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gerechtfertigt ist. Wir sind dieser Meinung, weil die Substanzkombination letztendlich durch die Einzelsubstanz Dolutegravir in erster Linie getragen wird. Bei der Sockeltherapie hat auch der G-BA gesehen, dass vor allem bei den nicht vorbehandelten Patienten eine Austauschbarkeit zwischen den zwei Sockeltherapien vorliegt, und hat gleichzeitig der dritten Komponente, nämlich Dolutegravir, einen klaren Zusatznutzen zugesprochen. Somit ergibt sich für uns schlussfolgernd, dass die Ergebnisse der Einzelsubstanz auch auf die Kombination übertragbar sind. Dies übrigens ist – nur am Rande – eine Ansicht, der die französische Transparenzkommission so folgt, die in ihrer Beurteilung von Triumeq vom 17. Dezember ebendiesen Ansatz als eingängigen Ansatz nachvollziehen konnte und die sich übrigens auch unserer Sicht angeschlossen hat bzw. die Sicht widerspiegelt, dass man bei der Population der vorbehandelten Patienten grundsätzlich unterscheiden muss zwischen denen, für die ein Integrasehemmer, konkret diese Integrasekombination, eine Option bzw. keine Option darstellt.

Dies also noch einmal kurz zusammengefasst der Schwerpunkt unserer Sichtweise, und das ist auch der Bereich, von dem wir uns durchaus noch vermehrt Klarheit für die Versorger und Behandler erhoffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Inama, ganz herzlichen Dank für diese abschließende Stellungnahme. Danke auch, dass Sie heute hier waren und uns so weit wie möglich und so weit wie ge-

wollt Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu wägen haben und werden auf dieser Basis eine Entscheidung treffen. Dann sage ich: Bis zum nächsten Mal, wenn wir die nächste Kombi oder das nächste Monopräparat haben. Man trifft sich hier regelhaft und diskutiert dann leider allzu häufig immer wieder dieselben Fragestellungen. Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13.57 Uhr