

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Teno-
foviralfenamid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 10.02 Uhr bis 11.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch

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 der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Meyer-Bunsen
Herr Dr. Sindern

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

Frau Dr. Becker
Frau Dr. Brüninghoff

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

Frau Jansen
Herr Dr. Walli

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die IQWiG-Dossierbewertung vom 30. März 2016, die Ihnen allen bekannt ist, auf die auch verschiedene Stellungnahmen eingegangen sind. Stellung haben genommen die Gilead Sciences GmbH, die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, die ViiV Healthcare GmbH, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Frau Dransfeld, Herrn Kandlbinder und Herrn Nowotsch von Gilead, Herrn Professor Dr. Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Herrn Dr. Meyer-Bunsen und Herrn Dr. Sindern von Janssen-Cilag, Herrn Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, Frau Dr. Becker und Frau Dr. Brüninghoff von MSD, Frau Jansen und Herrn Dr. Walli von ViiV sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Geschäftsleitender Hinweis wie üblich: Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft angeben und das Mikrofon benutzen.

Im Zuge der heutigen Anhörung werden wir uns mit der Fragestellung bezogen auf die nicht vorbehandelten Patienten der Relevanz der Ergebnisse des Endpunktes Aids-definierende Ereignisse beschäftigen müssen, dann mit der Fragestellung der Berücksichtigung der 48-Wochen-Daten bei den nicht vorbehandelten Patienten, mit der Relevanz der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen und mit der Einschätzung zur Patientengruppe mit Umstellungsindikation, dann ganz allgemein mit der Fragestellung hinsichtlich der Studien bei Jugendlichen mit HIV. Das wurde vom pU bislang nur ergänzend hinterlegt. Wir müssen uns hier über den Stellenwert der Wirkstoffkombination bei Jugendlichen ab 12 Jahren unterhalten. Wir sollten auch darüber diskutieren, ob die Daten der einarmigen Studie G292-0106 heranzuziehen sind.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend kurz zusammenzufassen, was Sie zur Dossierbewertung des IQWiG gesagt haben, und dann würden wir in die bekannte Frage-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde ich gerne einleitend zu dieser Anhörung einen Gesamtüberblick über die Situation schaffen, bevor dann Frau Dransfeld neben mir übernimmt und die Kritikpunkte en détail aufgreift. Ist das so in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Wir besprechen heute ein neues Präparat zur Behandlung der HIV-Infektion mit dem Namen Genvoya. Genvoya stellt ein komplettes Therapieregime da. Es muss einmal täglich mit einer Tablette eingenommen werden. Neben den bereits bekannten Wirkstoffen in dieser Tablette, die auch bereits AMNOG-geprüft sind, enthält Genvoya einen neuen, innovativen Wirkstoff, das sogenannte Tenofovirafenamid oder kurz TAF genannt. TAF führt zu einer deutlichen Verbesserung des Sicherheitsprofils in dieser HIV-Therapie. Die Besonderheit einer HIV-Therapie

liegt darin, dass gerade nach dem Therapiestart ein Leben lang patientenindividuell behandelt werden muss. Deshalb braucht man auch eine Auswahl an verschiedenen Therapiealternativen, insbesondere Substanzen mit einem guten Langzeitsicherheitsprofil, und das bei guter Verträglichkeit. Insbesondere die Substanzklasse der NRTIs ist hier besonders versorgungsrelevant. Warum ist das so? Circa 90 Prozent aller antiretroviral behandelten Patienten nehmen einen NRTI ein. Trotzdem stehen gerade in dieser Substanzklasse derzeit eher wenig Substanzen zur Verfügung. Eine der wichtigsten Substanzen ist sicherlich das Tenofoviridisoproxilfumarat, kurz TDF genannt. TDF wird in Kombination mit FTC als sogenannter Backbone der HIV-Therapie derzeit in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen und wird bei insgesamt rund 70 Prozent aller Patienten eingesetzt. Ein wirklicher Nachteil der Kombination ist bis heute im renalen Sicherheitsprofil von TDF zu sehen. Genau dieser Nachteil kann jetzt mit dem neuen Wirkstoff TAF adressiert werden.

TAF ist eine auf dem Wirkstoff TDF basierende Neuentwicklung, die insbesondere an der Niere und bei den Knochen zu erheblichen Verbesserungen führt. So hat man unter TAF weder Nebenwirkungen an Niere und Knochen beobachtet, noch sind diese zu erwarten. Woran liegt das? Hintergrund ist die besondere Formulierung von TAF, die es ermöglicht, dass der Patient nur noch ein Zehntel der ursprünglichen TDF-Dosis einnehmen muss, also einen sehr geringen Anteil an Wirkstoff, um die gleiche Wirkung zu erzielen. TAF ist damit eine deutliche Verbesserung gegenüber dem alten Wirkstoff TDF.

Nun kurz zum Produkt Genvoya. Genvoya ist jetzt das erste TAF-haltige Produkt, das am 1. Januar dieses Jahres in Deutschland eingeführt wurde. „Das erste“ sagt schon, dass noch weitere folgen werden. Das ist der Fall. Bereits im Mai wird es ein weiteres TAF-haltiges Produkt geben und im Juli ein drittes TAF-Produkt, sodass wir uns heute das erste Mal mit diesem Wirkstoff wirklich auseinandersetzen.

In Genvoya selbst, im Präparat, ist TAF in Kombination mit FTC, wieder als Backbone gedacht, enthalten, und zusätzlich befindet sich der geboosterte Integrasehemmer Elvitegravir in dieser Kombination. Genvoya ist somit eine Weiterentwicklung des Produkts Stribild. Stribild hatten wir vor circa drei Jahren intensiv in dieser Runde bereits diskutiert. Wichtig ist an dieser Stelle, dass die Weiterentwicklung von TDF zu dem Wirkstoff TAF klinisch-therapeutisch aufgrund der genannten positiven Auswirkungen auf Niere und Knochen hochrelevant ist. Genvoya ist deshalb sofort in die bevorzugte Empfehlung der deutsch-österreichischen Leitlinie aufgenommen worden. Interessanterweise wurde dann fast folgerichtig Stribild, das ältere Produkt, zurückgestuft und soll jetzt nur noch alternativ eingesetzt werden. Daraus zeigt sich aus unserer Sicht deutlich die Anerkennung des verbesserten Sicherheitsprofils des Präparats Genvoya.

Der wohl größte Vorteil des neuen Wirkstoffs TAF gegenüber TDF liegt im renalen Sicherheitsprofil, wie bereits dargestellt, was bei einer lebenslangen Therapie für die Patienten hochrelevant ist. Genau diesen Vorteil konnten wir in diesem Verfahren aus formalen Gründen jetzt nicht darstellen. Dies hat insbesondere mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu tun, die die Effekte hier verzerrt hätten. Wir werden das Thema der Niere aber ausführlich in dem Folgeverfahren von TAF besprechen, das bereits am 15. Mai beginnen wird. Aber über das Thema Niere hinaus hat Genvoya noch weitere klare Vorteile auf anderen Endpunktebenen, die wir aber leider in dem vorliegenden IQWiG-Nutzenbericht nicht gesehen haben. Die wurden nicht anerkannt. Da stellt man sich natürlich die Frage: Warum ist das so? Was ist da passiert?

Aus unserer Sicht gibt es zwei Dinge, die hierfür verantwortlich sind und die auch wissenschaftlich nicht nachvollziehbar sind. Das erste ist die Festlegung der Aids-definierenden Ereignisse als primären Endpunkt und eine darauf basierende quasi unreflektierte Ergebnisableitung, und das Zweite ist eine

Doppelzählung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Im vorliegenden Verfahren wurde Genvoya bei nicht vorbehandelten Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Efavirenz, FTC und TDF verglichen. Da es hierzu keine Studie für einen direkten Vergleich gab, haben wir einen indirekten Vergleich erstellt, der wurde vom IQWiG auch anerkannt. Genau diesem indirekten Vergleich liegt eine Studie zugrunde, die dem Nutzenbewertungsverfahren von Stribild vor drei Jahren zugrunde lag. Das IQWiG hatte damals erstmals in einem HIV-Verfahren die Aids-definierenden Ereignisse als primären Endpunkt in die Bewertung aufgenommen, sozusagen eingeführt, und vor diesem Hintergrund und auch vor dem Hintergrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse dem Produkt einen geringeren Zusatznutzen zugesprochen. Den hatten wir im Anhörungsverfahren ausführlich diskutiert. Wir konnten diese Punkte damals ausräumen. Es ist sicherlich auch richtig so, dass wir das damals geschafft haben, denn die klinische Praxis belegt heute zu dem Präparat Stribild, das mittlerweile seit drei Jahren im Markt ist, dass es sich um ein sehr gut wirksames und verträgliches Präparat handelt, das breit eingesetzt wird. Allein dadurch ist schon klar, dass die Aids-definierenden Ereignisse als primärer Endpunkt für eine Nutzenbewertung eigentlich ungeeignet sind, zumindest nicht alleinstehend genutzt werden sollten. Hier müssen immer differenzierte Betrachtungen und eine Gesamtschau vor allem mit virologischem und immunologischem Ansprechen erfolgen.

Trotz der ganzen Diskussion im damaligen Anhörungsverfahren genau zu diesem Sachverhalt haben wir jetzt zu Genvoya im Ergebnis praktisch eine identische Nutzenbewertung erhalten. Das IQWiG hat erneut die Aids-definierenden Erkrankungen undifferenziert als primären Endpunkt herangezogen, und das, obwohl das IQWiG selbst in der Anhörung damals zu Stribild gesagt hat, dass diese Ereignisse im Detail bewertet werden müssen. Das war eigentlich in diesem Fall, bei Genvoya, problemlos möglich, da wir in Vorbereitung des Dossiers natürlich die Ereignisse sogar auf Patientenbasis im Dossier ausführlich dargestellt haben.

Die eigentlichen relevanten Endpunkte in der HIV-Therapie, das virologische und immunologische Ansprechen, werden vom IQWiG zwar rein formal in die Bewertung eingeschlossen, aber de facto tauchen sie im Ergebnis nicht auf; denn in der Gesamtschau hätte sich dann kann Schaden ergeben können.

Das Vorgehen des IQWiG bei den Aids-definierenden Ereignissen ist für uns nicht nachvollziehbar und auch insofern enttäuschend, weil wir die Auseinandersetzung genau zu diesem Punkt bereits vor drei Jahren in dieser G-BA-Anhörung hatten. Das IQWiG leitet abermals wissenschaftlich falsch den Schaden ab, der jetzt wieder öffentlich diskutiert wird und bereits zu ungerechtfertigter Verunsicherung bei Ärzten und Patienten führt. – Das ist der erste Kritikpunkt.

Der zweite Kritikpunkt sind die Doppelzählungen bei den schweren unerwünschten Ereignissen, und zwar hat das IQWiG einen Schaden für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse abgeleitet und zusätzlich noch einmal für eine Untergruppe der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Damit haben Sie identische Ereignisse doppelt gezählt, was dann natürlich zu einem größeren Ereignisvorkommen beim Schaden geführt hat. Im Bericht wird dies interessanterweise aber ziemlich unklar dargestellt, sodass man auch ein bisschen Zeit braucht, bis man das alles versteht, was das IQWiG da eigentlich gemacht hat, und somit der Eindruck erweckt worden ist, als würden diese Schäden tatsächlich vorliegen, was aber nicht der Fall ist.

Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist in diesem Kontext, dass die Vorteile von Genvoya bei den nicht vorbehandelten Patienten vom IQWiG wegen angeblicher Geringfügigkeit überhaupt nicht berücksichtigt werden. Fakt ist, Genvoya ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei drei Aspekten signifikant überlegen. Das sind die Therapieabbrüche, zentralnervöse Nebenwirkungen und die Hautnebenwirkungen, und die sind wirklich patientenrelevant und spielen in der Praxis eine große Rolle. Bei den

vorbehandelten Patienten hat das IQWiG Vorteile beim virologischen Ansprechen und bei der Therapieabbruchrate nicht anerkannt. Auch hier hat das IQWiG wieder zuungunsten von Genvoya Daten interpretiert. Eigentlich zeigen sich für beide Patientenpopulationen deutliche Vorteile im Verträglichkeitsprofil, die das IQWiG nur zu einem geringen Teil anerkannt hat. Auf der anderen Seite hat das IQWiG aber statistische Signifikanzen zuungunsten von Genvoya methodisch hochstilisiert, wie zum Beispiel durch die Doppelzählungen, und Schäden abgeleitet. Obwohl die besonderen Verträglichkeitsvorteile von TAF im Hinblick auf die Niere in diesem Verfahren noch nicht berücksichtigt sind, ist die Datenlage aus unserer Sicht schon jetzt ausreichend und geeignet, um für beide Patientenpopulationen einen Zusatznutzen abzuleiten.

Damit wäre ich mit meiner Einleitung am Ende und würde gerne an Frau Dransfeld übergeben, die diese beiden Punkte noch einmal aufgreift – auch die weiteren, die Sie, Herr Hecken, anfangs genannt hatten – und ausräumen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Auch von meiner Seite schönen Guten Morgen! Ich würde gerne ins Detail gehen und mit der Population der nicht vorbehandelten Patienten beginnen. Herr Kandlbinder hat bereits ausgeführt, die hier vorliegende Nutzenbewertung zu Genvoya basiert auf exakt der gleichen Studie, die wir damals für Stribild herangezogen haben, und damit diskutieren wir heute tatsächlich wieder die identischen Themen, nämlich Aids-definierende Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Wie gerade schon erwähnt, wurden diese vom IQWiG bei Genvoya zudem doppelt mit einem Schaden bewertet.

Ich würde gerne mit den Aids-definierenden Ereignissen beginnen. Wir haben alle Aids-definierenden Ereignisse, die in der Studie formal erfasst wurden – das geschieht in Form der sogenannten Listings –, im Dossier im Detail dargestellt. Wir haben mit den Original-Listings, die noch weitere Informationen enthalten – zum Beispiel, ob die Patienten wegen des Ereignisses abgebrochen haben –, referenziert. Trotzdem hat das IQWiG wieder aus einer rein quantitativen Betrachtung aller erfassten Ereignisse einen geringeren Nutzen abgeleitet. Es wurden in diesem Fall zwar Viruslast und CD4-Zellzahl rein formal eingeschlossen, aber de facto nicht wirklich berücksichtigt, weil am Ende keine Gesamtschau gebildet wurde. Gerade Aids-definierende Ereignisse sind jedoch kein gut geeigneter Parameter für die Bewertung. Noch einmal zur Erinnerung: Wir haben es damals diskutiert, Aids-definierende Ereignisse sind kein spezifischer Endpunkt. Das ist eine ganz heterogene Gruppe von 26 verschiedenen Diagnosen, die das CDC einmal zusammengestellt hat. Die Zusammenstellung des CDC hatte einen rein epidemiologischen Zweck. Es ging rein um Dokumentation von Aids. Die waren nie in irgendeiner Form tatsächlich als klinischer Endpunkt in irgendeinem Studiensetting gedacht. Aids-definierende Ereignisse sind eine Folge der Immunschwäche und am Ende damit eine Folge der HIV-Infektion. Behandelt werden Aids-definierende Ereignisse – das ist ein ganz wichtiger Punkt – primär mit einer antiretroviralen Therapie, die dann über die Suppression des Virus indirekt die Aids-definierenden Ereignisse behandelt respektive verhindert. Wären Aids-definierende Ereignisse unter einer Therapie tatsächlich ein klinischer Endpunkt, dann würde das bedeuten, dass sie das klinische Korrelat eines Therapieversagens sind, und das ist aber genau nicht der Fall. Deswegen ist der Endpunkt Aids-definierende Ereignisse tatsächlich nicht geeignet.

Eine Problematik ist insbesondere bei frühen Ereignissen das Immunrekonstitutionssyndrom, das sogenannte IRIS. IRIS ist definiert als „eine Verschlechterung eines infektiösen Geschehens in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie durch die Rekonstitution des Immunsystems“. Dabei werden entweder vorbestehende subklinische Infektionen unter ART demas-

kiert, oder aber bereits klinisch evidente Infektionen verschlechtern sich. Die Ursache des Ganzen ist in diesem Moment aber nicht eine negative Wirkung der antiretroviralen Therapie, sondern gerade eben die extrem gute immunologische Wirksamkeit. Das heißt, in einem solchen Fall wird schlichtweg unverändert mit der Therapie weiterbehandelt. Das Immunrekonstitutionssyndrom ist gerade bei frühen Ereignissen entsprechend zu berücksichtigen.

Was bei frühen Ereignissen auch zu berücksichtigen ist, ist der virologische und immunologische Status des Patienten zu dem Zeitpunkt, zu dem das Aids-definierende Ereignis aufgetreten ist. Wie hoch war die Viruslast? Wie hoch war die CD4-Zellzahl? Ich habe hierzu später noch ein Beispiel. Wäre das Ereignis durch die Therapie überhaupt vermeidbar gewesen? Ein extrem wichtiger Faktor ist ebenfalls die Frage: Hat der Patient die Studie wegen des Aids-definierenden Ereignisses abgebrochen? Denn wäre das Aids-definierende Ereignis unter Therapie tatsächlich ein Versagen der klinischen Therapie, würde man den Patienten vermutlich nicht auf der Therapie belassen.

Ich würde jetzt gerne konkret zu den Aids-definierenden Ereignissen in den Studien G292-0104 und -0101 kommen. Ich beziehe mich hier auf die 96-Wochen-Daten. Rein formal wurden Aids-definierende Ereignisse bei insgesamt 16 der 866 Patienten unter Genvoya erfasst. Das ist eine völlig übliche Ereignisrate von 1,8 Prozent, und auf diese 16 Patienten hat das IQWiG seine Bewertung gestützt. Von diesen 16 Ereignissen traten jedoch allein fünf Ereignisse nachweislich vor Therapiebeginn auf – das ist den Listings entsprechend zu entnehmen – und hätten somit durch die Therapie überhaupt nicht verhindert werden können. Der Ausschluss von Ereignissen, die vor Therapiebeginn aufgetreten sind, ist bei Aids-definierenden Ereignissen auch medizinisch-inhaltlich nachvollziehbar. Das Ereignis kann man schlecht verhindern, wenn es schon da ist. Die Ereignisse, die vor der Therapie aufgetreten sind, wurden in den Listings auch eindeutig als nicht „treatment emergent“, also nicht therapiebedingt, gekennzeichnet. Bewertungsrelevant – das ist im gesamten Dossier so passiert – sind tatsächlich nur Ereignisse, die „treatment emergent“ sind, und, wie gesagt, die fünf Ereignisse vor Therapiebeginn sind alle nicht „treatment emergent“. Überhaupt für eine Bewertung heranzuziehen sind damit also maximal 11 der 16 erfassten Aids-definierenden Ereignisse. Dann gab es noch einen Patienten, der eine Herpesinfektion hatte, die weniger als vier Wochen andauerte. Es gibt eine CDC-Definition bei Herpesinfektionen, die besagt, es sind nur dann Aids-definierende Ereignisse, wenn sie chronisch ulzerierend und länger als vier Wochen andauernd sind. Insofern haben wir dieses Ereignis ebenfalls ausgeschlossen. Am Ende verbleiben zehn Patienten mit Aids-definierenden Ereignissen, die als solche zu bewerten sind. Der Unterschied ist hier im Übrigen statistisch nicht mehr signifikant. Bei drei Patienten traten die Ereignisse extrem früh auf, sodass zumindest eine Restunsicherheit besteht: War das ein Rekonstitutionssyndrom, oder wäre das Ereignis tatsächlich zu verhindern gewesen? Genau hier würde ich gerne einen dieser drei Patienten vorstellen.

Bei diesem Patienten ist zu Tag 22 eine ösophageale Candidiasis aufgetreten, also eine Pilzinfektion der Speiseröhre. Das ist ganz klar ein Aids-definierendes Ereignis. Es war zu Tag 22, also nach drei Wochen Studientherapie. Als er mit der Behandlung angefangen hat, hatte der Patient eine Viruslast mit 2,94 Millionen Kopien/ml. Er hatte eine CD4-Zellzahl von 3. Normal ist eine zwischen 600 und 1.200. Bereits nach zwei Wochen Therapie lag die Viruslast bei diesen Patienten bei 2.500 Kopien/ml. Das ist ein Abfall um mehr als 3 Log-Stufen, und die CD4-Zellzahl lag da immerhin schon bei 80. Das ist eine extreme Verbesserung sowohl virologisch als auch immunologisch, aber das ist natürlich immer noch ein sehr kranker Mensch. Das heißt, in einem solchen Fall muss ich die Frage stellen: Hätte dieses Ereignis verhindert werden können? Dieses Ereignis hätte vermutlich mit keiner Therapie verhindert werden können.

Am Ende geht es wie beschrieben auch darum: Wenn Aids-definierende Ereignisse das klinische Korrelat eines Therapieversagens sind, wäre die Therapie abgebrochen worden. Tatsächlich abgebro-

chen wurde die Therapie bei einem einzigen Patienten mit einem B-Zell-Lymphom. Alle anderen Patienten haben die Therapie unverändert weitergeführt. Berücksichtigt man dann noch, wie vorhin schon gesagt, die virologischen und die immunologischen Vorteile, ist in der Gesamtschau hier sicher kein Schaden abzuleiten.

Als Zweites würde ich gerne auf die schweren unerwünschten Ereignisse eingehen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – nur noch einmal für das Gesamtbild – traten unter Genvoya bei 11,2 Prozent der Patienten auf und bei 9,4 Prozent der Patienten unter dem Komparator. Lediglich 0,6 bzw. 2 Prozent der Ereignisse wurden von den Prüfarzten als überhaupt im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Das sind genau 5 der 866 Patienten unter Genvoya und 7 der 352 Patienten unter dem Komparator. Wir sprechen hier über insgesamt 97 Patienten in den beiden Studien, die zu Woche 96 ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten. Diese Ereignisse setzen sich zusammen aus über 90 Symptomen aus ganz verschiedenen Systemorganklassen. Die mit Abstand häufigste Diagnose war in diesem Fall eine Blinddarmentzündung bei 9 Patienten. Das ist eine Ereignisrate von 1 Prozent. Es gab kein weiteres Ereignis, das bei mehr als 4 dieser 866 Patienten aufgetreten ist und dann irgendwo auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation hinweisen würde.

Interessant ist im vorliegenden Fall: Wir haben hier im Grunde zwei identische Studien, die Zwillingsstudien 0104 und 0111. Die sind fast identisch. Insofern ist es interessant, sich die beiden Studien im Vergleich anzusehen, denn wenn es etwas mit der Studienmedikation zu tun hätte, würde man Überschneidungen erwarten, also irgendein Muster, das sich abzeichnet, und das ist nicht der Fall. Einmal gerade 14 der insgesamt über 90 Symptome treten tatsächlich in beiden Studien auf. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse verteilen sich auf ganz unterschiedliche Systemorganklassen. Man sieht schon auf den ersten Blick, dass die Systemorganklasse mit den häufigsten Ereignissen die der Infektionen und parasitären Erkrankungen ist. Zu dieser würde ich gerne generell etwas sagen. Es ist vollkommen egal, welche Studie Sie sich im Bereich HIV ansehen, das ist immer die häufigste Klasse. Es ist auch egal, ob Sie sich die Gesamtrate ansehen, ob Sie Ereignisse Grad 3/4 oder was auch immer ansehen, es ist egal, es ist immer die häufigste von allen. Es ist auch relativ gut nachvollziehbar: Infektionen sind schlichtweg generell häufig. Genau diese Systemorganklasse findet sich im Übrigen nicht in der Fachinformation in den Nebenwirkungstabellen. Dies nur nebenbei.

Wenn man diese Systemorganklasse der Infektionen und parasitären Erkrankungen ausschließt, sind die Ereignisraten der verbleibenden schwerwiegenden und unerwünschten Ereignisse mit 7,4 Prozent unter Genvoya und 7,7 Prozent unter der ZVT identisch. Es gibt auch keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder in der Gesamtpopulation noch bei den Kaukasiern, über die wir hier sprechen. Das heißt, der Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen resultiert tatsächlich aus dieser einen Systemorganklasse. Also hier wurden die identischen Ereignisse tatsächlich doppelt gezählt und doppelt negativ bewertet, und es wäre wünschenswert gewesen, wenn das in der Nutzenbewertung deutlicher geworden wäre. In der Kurzfassung der Nutzenbewertung taucht es überhaupt nicht auf.

Das heißt, die – ich formuliere es jetzt sehr provokant – Negativnutzenbewertung stützt sich damit ausschließlich auf Ereignisse, bei denen überhaupt kein Zusammenhang mit der Studienmedikation, sprich: mit Genvoya, besteht.

Wir haben jetzt gerade die Ereignisse betrachtet, die das IQWiG mit einem Schaden bewertet hat. Nun noch kurz zu den Ereignissen, die das IQWiG allein aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls nicht berücksichtigt hat, das heißt statistisch signifikant zu Woche 96. Das ist zum einen eine Therapieabbruchrate, zentralnervöse Nebenwirkungen, Hautnebenwirkungen. Bei den Therapieabbrüchen

ist Genvoya statistisch signifikant überlegen. Unter Genvoya haben von den 866 Patienten gerade 10 die Therapie abgebrochen. Die Abbruchrate unter der ZVT ist ungefähr sechsmal so hoch, sie liegt bei 6,8 Prozent. Die häufigsten Gründe für den Abbruch sind auch unter der ZVT deutlich klarer. Zur Hälfte sind es nämlich zentralnervöse Nebenwirkungen und etwa zu einem Viertel Hautnebenwirkungen. Warum Genvoya abgebrochen wurde, hatte bei zehn Patienten zehn unterschiedliche Gründe.

Das sind – Herr Kandlbinder hat es schon ausgeführt – allesamt sehr belastende Nebenwirkungen, sprich zentralnervöse Nebenwirkungen, Hautnebenwirkungen, und hier zeigen sich klare Verträglichkeitsvorteile. Wenn man es also zusammenfasst, kann man sagen, auf der einen Seite lässt sich aus den Aids-definierenden Ereignissen sicher kein Schaden ableiten, über die Doppelzählung haben wir jetzt genügend gesprochen, und der Zusammenhang zwischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Genvoya ist tatsächlich mehr als zweifelhaft. Auf der anderen Seite zeigen sich deutliche Verträglichkeitsvorteile, ZNS, Haut und Therapieabbrüche. Das heißt, in der Gesamtschau ist hier sicherlich ein Nutzen abzuleiten.

Bei den vorbehandelten Patienten – dies abschließend – zeigen sich Vorteile beim virologischen Ansprechen, bei der Therapieabbruchrate und bei den unerwünschten Ereignissen Grad 3/4, dies im Übrigen auch bei denen, die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden. Demgegenüber steht auf der Schadensseite eine etwas höhere Kopfschmerzrate, die sich hier nur bei den Männern zeigt. Also ist in der Nutzensaldierung unserer Auffassung nach auch hier sicherlich ein Zusatznutzen abzuleiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder. – Fragen? – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde zunächst auf die nicht vorbehandelten Patienten eingehen wollen. Ich glaube, die vorbehandelten sollten wir im Anschluss diskutieren, um hier nicht den Überblick zu verlieren. Vielleicht zunächst zu den Aids-definierenden Ereignissen. Es ist richtig, dass die Bewertung dieser Ereignisse schwierig ist. Sie haben das dargestellt. Für uns stellt es sich einfach so dar, dass Sie einen in dem Protokoll präspezifizierten Endpunkt mit einer präspezifizierten Auswertung haben. Sie haben innerhalb der Studie die Daten durch einen Medical Monitor bzw. durch ein Clinical Endpoint Committee prüfen lassen. Dann legen Sie im Dossier Post-hoc-Analysen vor, mit denen Sie einzelne Ereignisse ausschließen. Ich möchte übrigens darauf hinweisen, dass Sie den jeweils dazugehörigen Immunstatus oder virologischen Status der Daten im Dossier nicht dargestellt haben. Die Daten haben wir so jedenfalls nicht gefunden. Diese Lage macht es für uns einfach schwierig. Wir haben die Daten verwendet, so wie Sie sie im Studienbericht darstellen, und in diese Bewertung einbezogen. Die Sicherheit oder Unsicherheit dieser Daten ist tatsächlich zu diskutieren.

Zu den unerwünschten Ereignissen. Es ist richtig, wir stellen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dar, und wir stellen zusätzlich die spezifischen Ereignisse dar, bei denen wir besonders auffällige Effekte sehen. Was wir natürlich nicht machen, ist, dass wir das irgendwie arithmetisch zusammenzählen und sagen, ein Schaden plus ein Schaden ist zwei Schaden, und deshalb ist das groß. Vielmehr beschreiben wir die spezifischen Ereignisse, um darüber zu informieren, wie sich diese Effekte in den Summenparametern, wie zum Beispiel den generellen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, gegebenenfalls darstellen. Sie müssen da nicht beunruhigt sein, dass dieser Schaden dann ein doppelter Schaden ist. Das werden Sie aus unseren Abwägungen so auch nicht sehen. Es ist einfach unbenommen, dass diese signifikanten Effekte sowohl auf der Ebene der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als auch auf der Ebene der Infektionen bestehen. Es gibt eine gewisse Parallelität zu einer Immunschwäche, wenn ich das auch bei Infektionen sehe.

Die Effekte, bei denen wir im Endeffekt keinen Schaden oder Nutzen abgeleitet haben, sind die, die wir nach unserer präspezifizierten Methodik als geringfügig einstufen. Das entspricht einfach unserer präspezifizierten Methodik, die wir selbstverständlich in jedem Verfahren, unabhängig vom Ergebnis, einsetzen.

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

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich würde als Erstes auf den ersten Punkt eingehen, nämlich das Thema präspezifiziert. Präspezifiziert im Studienprotokoll ist auch, dass nur die Treatment Emergent Adverse Events tatsächlich bewertungs- und sicherheitsrelevant sind, dass die in die Bewertung einzuschließen sind. Das ist auch im gesamten Dossier so vorgenommen worden. Das heißt, die gesamte Bewertung sind nur Treatment Emergent Adverse Events. Bei den Aids-definierenden Ereignissen sind Sie dahin gehend abgewichen, indem Sie die Treatment Emergents, die auch in den Listings genauso und sehr klar gekennzeichnet waren, in die Bewertung eingeschlossen haben.

Kurz noch einmal zu der Erfassung von Aids-definierenden Ereignissen. Die sind nicht als klinischer Endpunkt erfasst. Es ist kein klinischer Endpunkt. Bei der FDA ist es mittlerweile so, dass sie die Erfassung der Aids-definierenden Ereignisse überhaupt nicht mehr vorschreibt. Die Erfassung ist nur noch durch die EMA vorgeschrieben. Es ist auch nicht richtig, dass die Ereignisse inhaltlich bewertet wurden. Sie wurden in den Listings lediglich formal erfasst, und zwar dahin gehend, dass aus den unerwünschten Ereignissen regelmäßig gescreent wurde, und da wurden Aids-definierende Ereignisse, die potenziell welche sein könnten, herausgegriffen und in das Listing getan. Dabei wurde nicht differenziert, ob es vor Therapiebeginn oder nach Therapiebeginn war, sondern die wurden einfach nur gelistet. Das heißt, es ist hier überhaupt keine Bewertung erfolgt, sondern lediglich eine Bewertung im Hinblick darauf, ob dieses Ereignis formal zu erfassen ist.

Zum Thema Immunschwäche. Nein, es ist überhaupt kein Zeichen von Immunschwäche. Wie gesagt, das Immunrekonstitutionssyndrom ist gerade ein Zeichen einer sehr guten immunologischen Wirksamkeit. Sie werden es gesehen haben, sowohl beim virologischen Ansprechen als auch beim immunologischen Ansprechen – bei Letzterem sogar noch zu Woche 96 – zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Das heißt, hier kann man ganz und gar nicht von irgendeiner Immunschwäche sprechen.

Abschließend zur der Doppelzählung. Wenn Sie die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse per se – das war statistisch signifikant – mit einem Schaden belegen, warum dann noch zusätzlich? Sie sagten gerade, es sind nicht zwei Schäden. Es waren sehr wohl zwei Schäden. Wenn Sie in die Nutzenbewertung gehen, so gibt es einen Schaden für Aids-definierende Ereignisse, einen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und einen – sehr unklar beschrieben – für Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

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

Frau Dr. Wieseler: Es ist unbenommen, dass die Bewertung dieser Ereignisse schwierig ist. Ich müsste nur richtigstellen, dass nicht wir die nicht Treatment Emergent Adverse Events primär in die Aids-definierenden Ereignisse einbezogen haben, sondern dass das im Laufe der Studie passiert ist und im Studienbericht so dargestellt wurde. Die Raten, die wir hier in unserer Nutzenbewertung darstellen, entstammen Ihrem Studienbericht.

Noch einmal zu den SUEs und den parasitären Ereignissen. Ich habe beschrieben, was unser Ziel ist. Wir möchten die Gesamtrate darstellen und zusätzlich für spezifische Ereignisse, wo sich auffällige

Unterschiede zeigen, dies natürlich auch noch darstellen, weil das eine wichtige Information ist. Wir gehen nicht so vor, dass wir das dann eins plus eins plus eins zusammenzählen und in der Abwägung irgendwelche Summen gegenüberstellen. Wir betrachten das dann natürlich in Gänze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich würde gern Herrn Professor Dr. Behrens zur Problematik der Aids-definierenden Ereignisse fragen. Sie haben sich dazu in Ihrer Stellungnahme etwas differenzierter geäußert.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir haben versucht, in der Stellungnahme diesen Punkt ausführlich zu beleuchten, und sehen eine etwas unglückliche Situation, im Nachgang diese Studienprognosen verifizieren oder falsifizieren zu sollen oder zu können. Wenn man sich die Unterlagen anschaut, ist das eine Herausforderung und sollte eigentlich am Ende von Studien auch nicht mehr die Aufgabe sein. Wir würden empfehlen, dass Aids-definierende Ereignisse, wenn sie denn als patientenrelevant eingeschätzt werden – das ist durchaus nachvollziehbar –, auch prospektiv erfasst, entsprechend dokumentiert und zeitnah verifiziert werden müssen, und das auch in einer verblindeten Form und konstant in verschiedenen Studien. Hier haben wir die Situation, dass die Erfassung über unerwünschte Ereignisse erfolgte, offensichtlich heterogen auch in diesen Studien erfasst wurde. Deswegen besteht die Gefahr, dass das nicht wirklich gut vergleichbar ist.

Die Ereignisrate insgesamt ist niedrig, so wie in solchen Studien zu erwarten, und deshalb wohl auch von der FDA nicht so gewichtet worden und erwartet bzw. eingefordert. Bei der EMA gibt es durchaus noch die Pflicht – das ist für uns nachvollziehbar –, Aids-definierende Ereignisse zu dokumentieren.

Uns fällt es schwer, diese Ereignisse im Einzelfall zu bewerten. Uns fällt es allerdings auch schwer, pauschal zu sagen, das sind IRIS-Manifestationen. Das IQWiG hat die Schwierigkeit dieser Diagnose noch einmal betont; das ist für uns auch nachvollziehbar. Das ist eine Herausforderung, weil das tatsächlich retrospektiv ohne Details schwer zu beurteilen ist.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne zu den vorbehandelten Patienten kommen, und zwar zu dem Ergebnis zum virologischen Ansprechen. Da haben wir verschiedene Auswertungen und sind im Gegensatz zu der Aussage im Dossier zu dem Schluss gekommen, dass wir da keinen stabilen Effekt haben. Ich möchte kurz erläutern, warum das so ist. Im Dossier ist eine bestimmte Art der Analyse vorgelegt worden, die als Snapshot-Analyse bezeichnet wird. Diese Analyse hat das Problem, dass Patienten, die zu dem Zeitpunkt, wo der Snapshot gemacht wurde, also wo man das virologische Ansprechen betrachtet, keine Daten haben, in diese Analyse erst einmal nicht eingehen. In der vorliegenden Situation bei den vorbehandelten Patienten ist das hoch kritisch, weil nämlich die Anteile der Patienten, die keine Daten haben, sich zwischen den Gruppen stark unterscheiden. Wenn wir dann auf die Information, die wir zu diesen Patienten haben, schauen, dann sehen wir, dass ein Großteil dieser Patienten sehr wohl eine HIV-RNA unter 50 Kopien/ml hatte. Wir haben also bei diesen Patienten etwas, was nach Ansprechen aussieht, was aber nicht in die Analyse eingeht, weil zu dem Zeitpunkt, wo Sie die Analyse fahren, keine Daten für die Patienten vorliegen.

Es kommt dazu, dass die Patienten, die einen RNA-Wert unter 50 Kopien/ml haben, primär in der Komparatorgruppe vorliegen. Wir haben deshalb also Sensitivitätsanalysen gemacht, um zu prüfen, wie das Ergebnis der Snapshot-Analyse durch diese fehlenden Werte beeinflusst wird. Wir haben zum anderen auf zwei Sensitivitätsanalysen zurückgegriffen, die Sie selbst im Studienbericht gemacht haben, die Missing-gleich-Failure- und Missing-gleich-Excluded-Analysen, halten die aber beide nicht für abschließend aussagekräftig. Wir haben selbst eine weitere Sensitivitätsanalyse gemacht, bei der

wir davon ausgegangen sind, dass die Patienten mit den fehlenden Werten zu einem gleichen Anteil eine Response haben, wie das bei den beobachteten Patienten der Fall ist. Diese Analyse und auch eine Ihrer eigenen Sensitivitätsanalysen sind nicht mehr statistisch signifikant. Das heißt für uns, dass das Ergebnis der Snapshot-Analyse kein stabiles Ergebnis ist. – Dies einfach noch einmal als Erläuterung, warum wir bei den vorbehandelten Patienten für das virologische Ansprechen nicht von einem Zusatznutzen ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf erwidern? – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ja, vielleicht ganz kurz. – Ja, ich habe es gesehen, allerdings basieren alle Sensitivitätsanalysen, ob es Missing gleich Failure, Missing gleich Excluded oder Missing Completely At Random, was Sie noch zusätzlich durchgeführt haben, nur auf Annahmen. Für mich ist es nicht sicher, ob das die Robustheit der Daten tatsächlich stärkt. De facto ist der primäre Endpunkt das virologische Ansprechen zu Woche 48 gemäß Snapshot-Algorithmus. Da gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie erwidern, Frau Wieseler?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht ganz kurz. – Der Gruppenunterschied, den Sie da sehen, entspricht in etwa dem Unterschied in den Missings, die Sie da haben, wo Sie den Vorteil auf der Seite des Komparators sehen. Ich kann eigentlich nicht nachvollziehen, dass zum Beispiel auch die FDA diese hochgradige Unsicherheit in der Analyse nicht stärker thematisiert hat. Sie haben Patienten mit weniger als 50 Kopien/ml in der Elvitegravir-Gruppe mit 0,7 Prozent und in der Komparator-Gruppe mit 4,2 Prozent. Dieser Unterschied entspricht in etwa dem, den Sie in der Snapshot-Analyse zum Vorteil von Elvitegravir haben. Das Ergebnis der Snapshot-Analyse ist also hochgradig unsicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt zwei Fragen. Ich hatte einleitend die Fragestellung angesprochen, ob es in irgendeiner Form nachvollziehbar, erklärbar ist, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Nebenwirkungen gibt. Ist das etwas, was in der Praxis in irgendeiner Form erklärt werden kann, oder ist das hier jetzt das Ergebnis der Auswertung und der dort zugrunde gelegten Mechanik? Zweiter Punkt, der mir noch wichtig ist: Ich hatte die Kinderstudie angesprochen, die einarmige Studie. Da ist von mehreren Stellungnehmern gesagt worden, das entspricht den internationalen Standards für Kinderstudien, da kann man eben nicht im größeren Rahmen den Versuch unternehmen, Evidenz zu generieren. Da würde ich gerne eine Aussage für das Protokoll haben. Vielleicht könnten Herr Behrens und Herr Christensen jetzt etwas zu dem Unterschied geschlechtsspezifischer Nebenwirkungen und auch etwas zur Relevanz für die Kinder sagen. – Bitte schön.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Sehr geehrter Herr Hecken! Ich darf die Gelegenheit kurz nutzen, als Erstes Ihre Frage zu beantworten, aber das Ganze dahin gehend zu beantworten, was für uns der praktische Nutzen zurzeit ist. Wir konnten schon seit Anfang des Jahres, seit die TAF-haltige Kombination Genvoya zugelassen ist, durchaus Erfahrungen in der Praxis sammeln. Es gibt in der Praxis bisher keine Hinweise für geschlechtsspezifische Unterschiede im Nebenwirkungsprofil dieser Substanz. Ich glaube, vielmehr findet tatsächlich zur Zeit eine Umstellung von Patienten von TDF-haltigen Regimen auf TAF-haltige Regime statt, insbesondere um Patienten vor Langzeittoxizitäten – die sind hier erwähnt worden – in Form von möglichen Nierenschäden, einer möglichen Nierentoxizität, und auch negativen Einflüssen auf den Knochenstoffwechsel zu bewahren. Insofern kann man wirklich sagen, dass TAF für uns durchaus eine Verbesserung der bestehenden Therapieoption darstellt. Ich

glaube, dies spiegelt sich auch in den Leitlinien wider, die für uns neben einer wirtschaftlichen Verordnung bindend sind. Da sind TAF-haltige Regime für unbehandelte Patienten für die First-Line-Therapie tatsächlich das, was zurzeit im Vergleich zu TDF-haltigen Regimen empfohlen ist.

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

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): In Bezug auf die Fragen des Zusatznutzens für Kinder und Jugendliche ist es für uns von der Einschätzung her eine unglückliche Situation. Wir haben nach den Jahren regelhaft erreicht, dass Zulassungen auf der Ebene der EMA für Kinder und Jugendliche erwirkt werden können. Leider erfüllen diese Studien häufig nicht die Kriterien, die im Rahmen dieser Zusatznutzenbewertung angelegt werden. In Anbetracht der Schwierigkeit der Behandlung der jugendlichen Patienten und der häufig besseren Nebenwirkungsprofile – das gilt in diesem Fall auch für Genvoya – finden wir es immer sehr bedauerlich, dass in der Regel kein Zusatznutzen für die Jugendlichen konstatiert werden kann, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass es sich wahrscheinlich um 100 bis 120 Kinder und Jugendliche in Deutschland handelt, die potenziell mit diesem Medikament behandelt werden könnten. Das ist eine verschwindend kleine Gruppe. Aber die Einschätzung vonseiten der Pädiater und auch der entsprechenden Gruppen in unserer Fachgesellschaft ist, dass wir ganz klar einen Mehrwert dieses Medikaments und vieler anderer Medikamente im HIV-Bereich für Kinder und Jugendliche erwarten.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte noch einmal zurückgehen. Ich weiß nicht, ob das jetzt stört oder ob wir erst hier weiter diskutieren, denn die Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist auch ein sehr wichtiges Thema. Vielleicht dazu ganz kurz eine Frage an die Experten. Wie sind Ihre Erfahrungen in der Praxis? Sie haben sich kurz dazu geäußert, dass Sie es für notwendig halten würden, dass diese Therapieoption auch für Jugendliche da ist. Wie ist Ihre praktische Erfahrung für diese Altersgruppe, die körperlich und von der Pharmakokinetik her Erwachsenen schon relativ nahe sind? Es gibt da dann natürlich andere Einflussfaktoren.

Meine zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Frau Dransfeld, es geht um die Snapshot-Analyse. Sie leiten aus den Ergebnissen einen Zusatznutzen ab. Das IQWiG hat sich positioniert. Es sieht die Ursache primär in den Missings, die dann zu diesem Bild führen. Vielleicht sagen Sie noch etwas dazu, wie Sie das sehen, Snapshot ist – das sagt schon der Name – eine Momentaufnahme, zu diesem Zeitpunkt. Wenn dann eine gewisse Imbalance da ist, kann genau dies auftreten. Warum wollen Sie daraus einen Zusatznutzen generieren, den Sie insgesamt übertragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Praktiker, Teil eins. Wer macht es? – Herr Professor Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Ich versuche, es an einem praktischen Beispiel deutlich zu machen. Ein TAF-haltiges Regime oder auch das Genvoya hätte für Jugendliche ganz klar den Vorteil, dass sich eine deutlich verringerte Knochentoxizität abzeichnet. Das Problem ist die reduzierte Knochendichte unter HIV-Infektion ohnehin, und mit der Behandlung von TDF ist es noch akzentuierter. Kinder und Jugendliche sind im Knochenaufbau. Die Befürchtung ist konkret, dass durch die langzeitige Therapie mit TDF bei den Jugendlichen keine so hohe Knochendichte für die lebenslange Perspektive erreicht wird und damit ein TAF-haltiges Regime bevorzugt werden würde. Der zweite Aspekt wäre die Fixdosis-Kombination mit mehreren Substanzen, um die Tablettenzahl in Zeiten der schwierigen pubertären Situation vieler Jugendlicher zu reduzieren und damit die Einnahmehäufigkeit zu optimieren.

Dies kann gleichzeitig eine Herausforderung sein, wenn Dosisanpassungen notwendig sind. Deswegen habe ich den klinischen Aspekt der Knochendichte vorgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller?

Frau Dr. Chr. Müller: Sie sehen die potenziellen Vorteile – es wurde ja nicht gezeigt, das ist klar – in der Compliance, verständlicherweise, weniger Tabletten zu schlucken, und dann einen Aspekt, der für die Jugendlichen eigentlich spezifisch ist, nämlich dass die Knochen sich noch im Aufbau befinden. Sie postulieren, dass das etwas wäre, was man nicht in diesem Ausmaß von Erwachsenen übertragen könnte und wo man gerne wissen würde, wie es bei den Jugendlichen aussieht. Ich frage nur.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Der Effekt auf die Knochendichte wäre vielleicht auch bei Jugendlichen messbar. Es geht aber um die Projektion, die größtmögliche Knochendichte im Alter zwischen 20 und 30 Jahren zu erreichen. Die Befürchtung ist, dass langfristig behandelte Kinder und Jugendliche das in deutlich geringerem Maße erreichen. Es gibt Daten aus der Behandlung von Schwangeren und auch Neugeborenen, dass die Knochendichte tatsächlich signifikant niedriger ist. Daraus postulieren wir, dass eine Therapie über 10, 15 Jahre im ersten Lebensabschnitt diese Knochendichte weiter reduziert. Entscheidend für die Knochendichte des Lebens ist allerdings das absolute Maximum der Knochendichte, das jenseits des 20. Lebensjahres erreicht wird und das möglicherweise unter der TDF-Therapie bei Kindern deutlich eingeschränkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich kurz dazu ergänzen. Wir sehen eine mögliche Knochentoxizität schon auch als relevant für Erwachsene. Es gibt dazu gute Daten, die dieses Jahr vorgestellt worden sind, eine große Patientenzahl aus den USA. Dort gibt es große Kohorten, die gezeigt haben, dass es bei HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für Frakturen und Knochenerkrankungen gibt. Es ist bei Jugendlichen akzentuierter, spielt aber auch für Erwachsene eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld, Teil zwei.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Zu Ihrer Frage zu dem Snapshot-Algorithmus. Ja, die Daten sind, genau wie Sie sagen und genau wie auch Frau Wieseler es sagt, mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Aber wir glauben eben, dass auch die Sensitivitätsanalysen natürlich mit Annahmen hinterlegt sind, die auch nicht zu einer größeren Sicherheit führen. Man kann sicherlich auf beiden Seiten argumentieren. Dessen ungeachtet ist es am Ende ein statistisch signifikanter Vorteil beim primären Endpunkt. Vor allen Dingen ist es auch so, dass wir bei den vorbehandelten Patienten nicht nur auf Basis des virologischen Ansprechens Nutzen abgeleitet haben, sondern vor allen Dingen aufgrund des Verträglichkeitsprofils, nämlich aufgrund des Vorteils bei den unerwünschten Ereignissen Grad 3/4 und der Therapieabbruchrate.

Darf ich an dieser Stelle noch etwas zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden ergänzen? Wir sehen in den Daten überhaupt keinen Hinweis auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Um das vielleicht noch zu spezifizieren: Es ist ein Schaden bei der Systemorganklasse des Nervensystems abgeleitet worden. Wenn man das genauer anschaut, dann stellt man fest, es sind tatsächlich primär die Kopfschmerzen, bei denen bei den männlichen Patienten ein Unterschied besteht. Wir sprechen hier von Raten von 7 Prozent unter Genvoya und 4 Prozent respektive 3 Prozent unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Frauen sind Kopfschmerzen generell häufiger. Das sehen wir hier auch. Da gibt es keinen Unterschied. Ich würde sehr vorsichtig sein, hier tatsächlich einen geschlechtsspezifischen

schen Unterschied abzuleiten. Ich glaube, es geht hier um die spezifische Nebenwirkung, die zu betrachten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich der mehrmals festgestellten hochrelevanten Vorteile von TAF versus TDF, so wie Sie es eben dargestellt haben. Wenn die Vorteile hinsichtlich Knochendichte und Nierenfunktion so evident sind, stellt sich auch die Frage, weshalb es bis jetzt noch keine Monosubstanz mit Tenofoviralfenamidfumarat gibt. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, wann damit zu rechnen ist, dass das auch als Monosubstanz verfügbar sein kann.

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

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Es sind im Grunde zwei Fragen. Die erste ist dahin gehend, warum man hier keinen Unterschied sieht. Der große Vorteil von TAF zeigt sich gegenüber TDF. Wir haben hier keinen methodisch sauberen Vergleich zwischen den beiden Substanzen bzw. den beiden Backbones, weil der Vergleich durch vollkommen unterschiedliche Kombinationspartner sowohl bei den nicht vorbehandelten als auch bei den vorbehandelten Patienten komplett verzerrt ist. Wir haben bei den nicht vorbehandelten – das wissen Sie – einen indirekten Vergleich vornehmen müssen. Das Problem war, dass in der Vergleichsstudie bestimmte Parameter überhaupt nicht vorgelegen haben, die wir da hätten vergleichen können.

Zu Ihrer zweiten Frage, zur Einzelsubstanz bzw. dem Backbone bestehend aus TAF und FTC. Dieses Dossier reichen wir am nächsten Donnerstag ein. Das heißt, das wird in Kürze zur Verfügung stehen, sprich: nächsten Montag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Christensen, bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich dazu ergänzen, weil Sie explizit nach einer Monosubstanz gefragt haben. Wir haben in diesem Jahr, gerade vor wenigen Wochen auf dem europäischen Leberkongress, tatsächlich Daten bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B gesehen. TDF, Handelsname Viread, ist auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Dort gab es einen Vergleich jeweils mit den beiden Monosubstanzen TDF vs. TAF. Man hat bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B interessanterweise die gleichen Effekte gesehen. Bei gleicher Wirksamkeit gab es einen geringeren Einfluss von TAF auf den Knochenstoffwechsel und die Nierenfunktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? Keine. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, was relevant ist. Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Ich denke, die relevanten Aspekte haben wir in der letzten Stunde ausführlich diskutiert. In der Zusammenfassung vielleicht noch einmal drei Aspekte, die aus unserer Sicht relevant sind. In der klinischen Praxis werden bereits heute 3.000 Patienten mit Genvoya behandelt. Es gibt hier also schon eine breite Erfahrungsbasis, die sich sehr positiv darstellt. Zweitens. Genvoya wurde direkt in die medizinischen Leitlinien als bevorzugte Empfehlung aufgenommen. Drittens. Die vom IQWiG hergeleiteten Schäden für das Präparat haben mit der Versorgungsrealität nichts zu tun und können nach unserer Auffassung so nicht stehen bleiben. – Das wäre aus unserer Sicht die Zusammenfassung. Mehr, glaube ich, gibt es nicht zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Zusammenfassung, Herr Kandlbinder. Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir werden das jetzt selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidungen einbeziehen, was heute in der letzten Stunde erörtert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss 11.02 Uhr