

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. September 2016
von 10.00 Uhr bis 11.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Baierl

Herr Dr. Hülsenbeck

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

Herr Schwedler

Herr Togan

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

Frau Dransfeld

Herr Kandlbinder

Herr Dr. Wernsdorfer

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

Frau Dr. Kempkens

Herr Kleining

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

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Funke

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

Frau Dr. Herrmann

Frau Jansen

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ):**

Herr Dr. Christensen

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

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

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 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. Wir befinden uns in einem Nutzenbewertungsverfahren, hier ganz konkret im mündlichen Anhörungsverfahren zur Dossierbewertung von Descovy. Basis des heutigen Termins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2016, zu dem Stellung genommen haben zum einen Gilead Sciences GmbH als pU, dann die Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V., dann die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V., dann Boehringer Ingelheim, dann ViiV Healthcare GmbH, dann Janssen-Cilag, dann MSD Sharp & Dohme und zum anderen der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen und gehe deshalb einfach einmal die gemeldeten Teilnehmer durch. Für Gilead müsste Herr Kandlbinder da sein – ihn sehe ich –, dann Frau Dransfeld – sie ist auch wieder da –, dann Herr Dr. Wernsdörfer – ja. Dann für AbbVie Herr Dr. Baierl? – Ja. Dann Herr Dr. Hülsenbeck? – Ja. Dann für Boehringer Herr Schwedler – ja – und Herr Togan – ja. Dann für Janssen Frau Dr. Kempkens – ja – und Herr Kleining – ja. Dann für MSD Frau Dr. Becker – ja – und Herr Dr. Funke – ja –, dann für ViiV Healthcare Frau Dr. Herrmann – ja – und Frau Jansen – ja –, dann für die DAGNÄ Herr Dr. Christensen – ja, da sehe ich ihn – und dann für den vfa Herr Werner – jawohl.

Sind alle aufgerufen, oder hat sich noch jemand versteckt? – Herr Professor Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft. Es hätte mich auch gewundert, wenn Sie nicht da gewesen wären. Da stehen Sie darauf; Herr Behrens, Sie sind auf dieser Liste. Ich habe mich belehren lassen: Sie standen auf der Liste. Ich habe Sie überlesen. Die Schuld liegt also wieder einmal bei mir; das ist aber immer so. – Das halten wir auch im Protokoll fest.

Ich begrüße Sie ganz herzlich und weise darauf hin, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder entsendendes Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon.

Wir sollten uns heute neben der Frage, ob die zVT jetzt hier adäquat umgesetzt worden ist – das ist ja eine der entscheidenden Fragestellungen –, mit zwei, drei Fragestellungen beschäftigen, die aus meiner Sicht von Bedeutung sind. Zum einen geht es um die Jugendlichen ab zwölf Jahre mit HIV. Hierzu hat der pU im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren keinen Zusatznutzen für diese Population beansprucht. EMA hat für Jugendliche ab zwölf Jahre eine Zulassung erteilt. Uns würde interessieren, wie der Stellenwert dieser Therapieoption in dieser Altersgruppe dem Grunde nach eingeschätzt wird.

Für die Altersgruppe der Erwachsenen und Jugendlichen sind laut EPAR Langzeitdaten für das dritte Quartal 2017 zu erwarten. Mich würde interessieren, ob vom pU geplant ist, diese Daten vorzulegen. Dann soll der finale Report zu Sicherheitsdaten, nämlich die Multi-Cohort Switch Study für Kinder im Alter von vier Wochen bis zwölf Jahre, im November 2018 vorliegen. Die Frage ist, ob für diese Altersgruppe auch eine Zulassung angestrebt wird. Das wäre möglicherweise dann auch wichtig, um mögliche Befristungen in dem jetzigen Beschluss irgendwie so zu harmonisieren, dass man ein paar Sachen dann eben gemeinsam abarbeiten kann. Daneben können und sollten wir uns natürlich über alle Dinge unterhalten, die für Sie auch im heutigen mündlichen Anhörungsverfahren von Relevanz sind.

Ich würde zuerst dem pU das Wort erteilen, um aus seiner Sicht die wesentlichen kritischen Punkte, die Sie in Ihrer Stellungnahme ja schon adressiert haben, noch einmal auf den Punkt zu bringen. – Ich sehe, Herr Kandlbinder macht sich das Mikrofon schon bereit. – Bitte schön, Herr Kandlbinder, Sie haben das Wort.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren! Wir sind heute hier, um das neue Kombinationspräparat Descovy zur Behandlung der HIV-Infektion zu besprechen. Descovy ist ein sogenannter NRTI-Backbone, der aus der Kombination Tenofoviralfenamid – das ist der neue Wirkstoff, kurz TAF genannt –, und dem Wirkstoff Emtricitabin besteht und in Kombination mit verschiedenen dritten Partnern beim Patienten eingesetzt wird.

Die HIV-Infektion ist heute eine chronische Erkrankung. Sie muss lebenslang behandelt werden. Wer einmal eine Therapie begonnen hat, sollte nicht mehr absetzen, soll praktisch weiter behandelt werden. Deshalb muss grundsätzlich eine große Auswahl an möglichen Therapieoptionen zur Verfügung stehen, und es braucht vor allem Substanzen, die ein gutes Langzeitsicherheitsprofil aufweisen; denn eine Behandlung kann ja heute über viele Jahrzehnte erfolgen.

Vor allem die Substanzklasse der NRTI ist hierbei besonders wichtig: 90 Prozent aller antiretroviral behandelten Patienten nehmen einen NRTI ein. Einer der wichtigsten Vertreter dieser Klasse ist Tenofoviridisoproxil, kurz TDF. TDF wird in Kombination ebenfalls mit Emtricitabin derzeit in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen und bei der großen Mehrzahl der behandelten Patienten eingesetzt. Ein wirklicher Nachteil der Kombination liegt im Nebenwirkungsprofil der renalen Sicherheit von TDF, und genau hier schafft der neue Wirkstoff, das sogenannte TAF, Abhilfe; hier kann dieses Problem adressiert werden.

TAF ist eine auf TDF basierende Neuentwicklung mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungen an der Niere und an den Knochen, die insbesondere in der Langzeittherapie auftreten, sind unter TAF bislang nicht beobachtet worden, und sie sind auch nicht zu erwarten. Grund hierfür ist vor allem die Formulierung von TAF. Die eigentliche Neuerung und die Innovationsleistung stellt genau diese Formulierung dar: Der Patient muss nämlich nur noch ein Zehntel der ursprünglichen Wirkstoffdosis einnehmen, um die gleiche antiretrovirale Wirkung zu erhalten. Damit ist TAF klinisch-therapeutisch für die Langzeitversorgung von HIV-infizierten Menschen hochrelevant.

Die Substanz wird bereits breit eingesetzt und wurde auch sofort in allen nationalen und internationalen Leitlinien in die bevorzugte Empfehlung aufgenommen. Die Vorteile von TAF im Vergleich zum bisherigen TDF zeigen sich insbesondere in den Daten, die wir im Dossier vorgelegt haben, und trotzdem diskutieren wir heute erneut ein IQWiG-Ergebnis „kein Zusatznutzen“, und wir diskutieren an einer Stelle sogar einen geringeren Nutzen. Was mag da passiert sein, was ist da beim IQWiG passiert?

Erstens. Bei den nichtvorbehandelten Patienten wurde eine umfassend begründete Abweichung unsererseits zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht akzeptiert, mit dem Ergebnis, dass die gesamte vorgelegte klinische Evidenz aus drei randomisierten, klinischen, doppelblinden, multizentrischen, internationalen Studien mit nahezu 2.000 Patienten aus formalen Gründen nicht berücksichtigt wurde. Das ist ein bisschen frustrierend; auch an dieser Stelle möchte ich das einmal sagen.

Zweitens. Bei den vorbehandelten Patienten hat das IQWiG aufgrund der generell häufigen, aber passageren Nebenwirkung der Kopfschmerzen einen geringeren Nutzen festgestellt. Die Kopfschmerzen treten regelhaft bei Umstellungen auf, gehen aber nach einem bestimmten Zeitraum wieder weg. Im Dossier vorgelegte und sowohl in Fachkreisen als auch von Zulassungsbehörden anerkannte Surrogatparameter wie die Nierenfunktion und der Knochenzustand wurden nicht berücksich-

tigt und damit die patientenrelevanten Vorteile, die Descovy gegenüber der zVT hat, nicht bewertet und nicht gewürdigt. Somit werfen sich erneut Fragen zur Bewertungsmethodik und zu Surrogatparametern auf: Zum einen stellt sich die Frage nach dem angemessenen Grad an Rigidität bei der Umsetzung der Bewertungsmethodik. Ich meine, 2.000 Patienten im wirklich höchsten Evidenzgrad praktisch nicht zu bewerten, das ist schon traurig. Zum anderen stellt sich auch die Frage nach der klinischen Relevanz von Surrogatparametern, insbesondere bei chronischen Indikationen wie der HIV-Infektion.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde ich jetzt gerne an Frau Dransfeld übergeben, die die Punkte noch einmal besser herausarbeiten und die Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung bestmöglich ausräumen möchte sowie auf Ihre zu Beginn genannten Aspekte eingehen wird.

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

Frau Dransfeld (Gilead): Einen schönen guten Morgen auch von meiner Seite. – Ich würde gern mit der Population der nicht vorbehandelten Patienten beginnen, damit wir ein bisschen Ordnung hineinbringen. Wie von Herrn Kandlbinder bereits ausgeführt, wurde uns in dieser Population die Abweichung von der zVT bzw. die Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht akzeptiert. Dazu möchte ich die Basissituation gern noch einmal kurz darlegen.

Die hier zu bewertende Substanz FTC/TAF – ich darf das hoffentlich mit FTAf abkürzen – ist ein NRTI-Backbone, der in der antiretroviralen Therapie in Kombination mit dritten Partnern eingesetzt wird, also einem Kombinationspartner. Der G-BA hat hier auch zwei zweckmäßige Vergleichs-Backbones festgelegt, nämlich FTC/TDF und Abacavir 3TC. Hierzu liegen tatsächlich – Herr Kandlbinder hat es gesagt – Daten zum Vergleich zwischen FTAf und dem zweckmäßigen Vergleichs-Backbone FTDF vor. Auch hier waren die Studien, wie gesagt, randomisiert, doppelblind, multizentrisch und international.

Allerdings hat der G-BA nicht nur die Backbones in der zVT festgelegt, sondern auch Kombinationspartner, um ein vollständiges Regime abzubilden. Das macht inhaltlich natürlich vollständig Sinn. Das Problem ist hier tatsächlich die Fokussierung auf die drei festgelegten Kombinationspartner. Das sind nämlich Dolutegravir, Rilpivirin und Efavirenz. Nun ist aber in unseren Studien der Kombinationspartner Elvitegravir verwendet worden. Das heißt, obwohl eigentlich die Bewertung der zu bewertenden Substanz möglich gewesen wäre, ist es formal aufgrund der Abweichung bei dem Kombinationspartner nicht nutzenbewertungsrelevant. Wir haben dies im Dossier umfassend begründet – zu der Begründung komme ich gleich noch – und die Daten zu den ganzen Studien natürlich entsprechend vorgelegt.

Grundsätzlich ist für einen aussagekräftigen Vergleich zwischen zwei Backbones unserer Auffassung nach nur die Substanzgleichheit des Kombinationspartners relevant, nicht die Substanz als solche. Das hat es in einem umgekehrten Fall auch schon einmal gegeben, nämlich bei der Nutzenbewertung zum Rilpivirin. Damals war der zweckmäßige Kombinationspartner das Efavirenz. Der pharmazeutische Unternehmer legte damals Daten in Kombination mit den beiden Vergleichs-Backbones vor und hat dabei einen dritten Backbone berücksichtigt, nämlich das AZT/3TC. Das IQWiG hat damals gesagt:

Aus Sicht des Instituts ist es jedoch nicht erforderlich, die Sockeltherapie von Efavirenz für die vorliegende Bewertung zu konkretisieren. Damit sind grundsätzlich auch Studien relevant, in denen Rilpivirin in Kombination mit anderen als den oben genannten ... Arzneimitteln angewendet wird.

Es sei noch kurz ergänzt, dass der dritte Backbone, um den es hier geht, der nicht festgelegt wurde, nämlich AZT/3TC, zu diesem Zeitpunkt, im April 2012, bereits vollständig obsolet war.

Das IQWiG kritisiert nun, wir hätten die Argumentation nur unvollständig dargestellt, da damals auch darauf hingewiesen worden sei, dass der Einfluss der Sockeltherapie untersucht werden müsse. Diese Kritik ist insofern aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, weil wir den Einfluss des Kombinationspartners auf Basis einer weiteren Studie tatsächlich komplett untersucht und dies auch mit dem Dossier vorgelegt haben. Im Ergebnis zeigte sich in keinem der Interaktionstests eine signifikante und auch für das Fazit relevante Interaktion.

Wir haben die ergänzende Berücksichtigung des Kombinationspartners Elvitegravir auch mit der Gleichwertigkeit zwischen Elvitegravir und Efavirenz begründet, zum einen mit der klinischen Evidenz und zum anderen mit dem G-BA Beschluss. Das haben wir schon vielfach diskutiert. Es gibt einen G-BA-Beschluss zu Stribild; in dem Verfahren wurde Elvitegravir tatsächlich im direkten Vergleich zu Efavirenz bewertet. Auf Basis der direkten Vergleichsstudien hat der G-BA damals zwar keine Belege für einen Zusatznutzen gesehen, aber eben auch keine Belege für einen geringeren Nutzen gesehen. Ganz im Gegenteil wurde die IQWiG-Bewertung – damals „geringerer Nutzen“ – vom G-BA explizit revidiert.

Das IQWiG schreibt hierzu wie folgt – ich zitiere –:

Das Fehlen von Nachweisen für einen Unterschied ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einem Nachweis für das Fehlen von Unterschieden.

Dem stimmen wir natürlich grundsätzlich zu; nur liegen im vorliegenden Fall jedoch direkte Vergleichsstudien und damit auch Nachweise für einen Unterschied oder eben Nicht-Unterschied vor. Wenn in einem direkten Vergleich ein Unterschied nicht statistisch signifikant ist, dann ist das unserer Auffassung nach durchaus ein Nachweis für einen fehlenden Unterschied. Ansonsten wüssten wir tatsächlich nicht, wie man es nachweisen soll.

Vor allem haben wir die Berücksichtigung von Elvitegravir aber mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse begründet, also dem vierten Kriterium aus der Verfahrensordnung: Efavirenz ist in allen Leitlinien, die seit 2015 aktualisiert wurden, aus der bevorzugten Bewertung degradiert worden. Das hängt primär mit dem ungünstigen zentralnervösen Nebenwirkungsprofil und der Assoziation mit einem erhöhten Suizidrisiko zusammen. Elvitegravir hingegen wird wirklich ganz breit national und international empfohlen, wie im Übrigen die anderen Integrasehemmer auch. In der klinischen Praxis spiegelt sich das genauso wider: Bei den nicht vorbehandelten Patienten, bei den Neueinstellungen werden rund 20 Prozent aller neu eingestellten Patienten auf Elvitegravir eingestellt; ein Efavirenz-basiertes Regime erhalten gerade einmal 3 Prozent. Zusammengefasst lässt sich unserer Auffassung nach die zusätzliche Berücksichtigung von Elvitegravir sowohl methodisch als auch inhaltlich begründen, und wir bitten den G-BA daher, die vorgelegten Daten zu berücksichtigen.

Nun zu den vorbehandelten Patienten: Bei ihnen hat das IQWiG für Patienten ohne Umstellungsindikation einen geringeren Nutzen festgestellt. Er basiert – auch dies hat Herr Kandlbinder bereits angesprochen – auf dem statistisch signifikanten Unterschied in der Systemorganklasse der Erkrankungen des Nervensystems. Treiber dieses Unterschieds sind dabei tatsächlich ausschließlich Kopfschmerzen. Sie traten, um Ihnen ein Bild zur Inzidenz zu geben, zu Woche 48 bei rund 8 Prozent derjenigen Patienten, die umgestellt wurden, unter FTAF auf und bei 4 Prozent der Patienten, die ihre bisherige Therapie mit FTDF fortgeführt haben. Das ist auch keine Behauptung, wie es in der Bewertung stand, sondern eine Tatsache; wir haben es mit der Stellungnahme noch einmal vorgelegt. Es zeigt sich auch hier für keinen anderen preferred term innerhalb dieser Systemorganklasse ein signifikanter o-

der konsistenter Unterschied. Das heißt, Treiber sind tatsächlich die Kopfschmerzen. Sie sind nun einmal da, und insofern ist heute zu diskutieren, wie patientenrelevant sie tatsächlich sind.

Grundsätzlich ist dabei zu berücksichtigen, dass das Studiendesign, also die Umstellung im Vergleich zur Fortführung einer bisherigen Therapie, für die neue Substanz eher ungünstig ist: Nach jeder Umstellung genauso wie nach Einstellung gibt es initial Nebenwirkungen, und insofern ist es, was Nebenwirkungen angeht, generell eine ungünstige Konstellation für die neue Substanz. Gerade in diesem Fall ist davon auszugehen, dass tatsächlich die Kopfschmerzen der Umgewöhnung und weniger der Substanz geschuldet sind. Zum einen waren die Kopfschmerzen generell mild: Grad 3 war gerade einmal bei 0,5 bzw. 0,4 Prozent der Patienten zu finden, Kopfschmerzen vom Grad 4 gab es gar nicht, und aufgrund von Kopfschmerzen die Therapie abgebrochen hat auch niemand.

Zudem gibt es eine Effektmodifikation durch den Kombinationspartner. In der Studie 311-1089 ist nach PI- versus Non-PI-haltigen Regimen stratifiziert worden, also danach, ob die Regimes einen Proteaseinhibitor als Kombinationspartner hatten oder eben nicht. Der Unterschied ist hier sowohl in der Systemorganklasse als auch bei den Kopfschmerzen nur in der Subgruppe der Regime ohne einen geboosterten PI statistisch signifikant. In der anderen Subgruppe, also derjenigen der Patienten mit geboostertem PI, waren die Ereignisraten sogar fast identisch. Da sich bei keiner anderen Nebenwirkung irgendein für das Fazit relevanter Einfluss des Kombinationspartners gezeigt hat, ist das Ergebnis nicht unbedingt valide interpretierbar.

Bei den nichtvorbehandelten Patienten – auch das ist sicherlich interessant; hier haben wir ja einen direkten Vergleich zwischen FTAF und FTDF – zeigt sich im Hinblick auf die Systemorganklasse genauso wenig ein Unterschied wie bei den Kopfschmerzen. Wir haben hierzu auch weitere Daten vorgelegt, unterschiedliche Studien mit gleichem Design, sprich Umstellung versus Fortführung der bestehenden Therapie. Wir haben Studien zu ganz unterschiedlichen Umstellungen von unterschiedlichen Substanzen auf unterschiedliche Substanzen. Egal, wovon auf was umgestellt wurde – es gab zu Anfang immer eine höhere Kopfschmerzinzidenz unter der neuen Therapie. Interessanterweise waren die Inzidenzen da immer rund 8 Prozent im Umstellungsarm versus 4 Prozent in dem Fortführungsarm.

Darüber hinaus liegen für die Studie 109, die wir mit dem Dossier eingereicht haben, mittlerweile 96-Wochen-Daten vor; sie lagen glücklicherweise auch passend für die Stellungnahme vor, und insofern haben wir sie eingereicht. Hier zeigt sich gerade in dieser Systemorganklasse, über die wir sprechen, nämlich Erkrankungen des Nervensystems, ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Das heißt, hier besteht tatsächlich der Unterschied nur noch für die über 50-Jährigen in signifikanter Weise. Treibendes Symptom bleibt zu Woche 96 nach wie vor der preferred term Kopfschmerzen, und auch hier gab es weiterhin wenig Grad 3, überhaupt keine Kopfschmerzen Grad 4 und auch keine Therapieabbrüche. Interessanterweise zeigen sich zu Woche 96 darüber hinaus noch Vorteile bei klinischen Endpunkten, nämlich bei Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, dies allerdings zugegebenermaßen bei extrem kleinen Ereignisraten, und es zeigt sich noch ein Vorteil in der Systemorganklasse der psychiatrischen Erkrankungen.

Zusammengefasst kommt es zwar zu einer höheren Rate an Kopfschmerzen; die tatsächliche Patientenrelevanz ist hier jedoch unserer Auffassung nach fraglich, insbesondere, wenn man die klaren Vorteile der Substanz berücksichtigt.

Das bringt mich zu dem letzten Thema, das ich an dieser Stelle ansprechen möchte, nämlich dem Thema Surrogate. Primär sind hier sicherlich die renalen Surrogate relevant. Nierenerkrankungen sind in der Regel extrem langsam progredient und bis in die ganz späten Stadien hinein vollkommen asymptomatisch. Das heißt, der einzig tatsächlich klinische Endpunkt in der Nephrologie ist im Grun-

de genommen die Nierenerkrankung im Endstadium, operationalisiert entweder als Dialyse oder Nierentransplantation oder eben als Tod. Insofern werden die meisten Nierenerkrankungen tatsächlich allein über die Surrogate diagnostiziert und vor allen Dingen auch definiert. Die wichtigsten renalen Surrogate sind zum einen die Proteinurie – das ist ein Maß für die strukturelle Nierenschädigung – und zum anderen die glomeruläre Filtrationsrate, kurz GFR, als Maß für die Nierenfunktion. Sie sind beide breit anerkannt, sowohl von den Fachgesellschaften als auch von den Zulassungsbehörden, und entsprechend breit eingesetzt.

Ich komme ganz kurz zum biologischen Modell, das bei Surrogaten sicherlich immer eine wichtige Sache ist. Zu den Proteinen: Sie werden normalerweise je nach Gewicht entweder gar nicht erst abfiltriert oder aber rückresorbiert. Das ist aus Sicht des Körpers auch nachvollziehbar, der viel Energie darauf verwendet, um die Proteine zusammenzubauen, und der tunlichst vermeiden und verhindern will, dass sie ausgeschieden werden. Wenn dann in höherem Maße ausgeschieden wird, bedeutet dies in der Regel eine strukturelle Schädigung der Niere.

Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Nierenkörperchen filtrierte Volumen und ist anerkannter Marker für die Nierenfunktion. In der Regel wird die GFR auf Grundlage einer Kreatinin-basierten Formel berechnet. Auch dieses biologische Modell ist plausibel: Kreatinin wird normalerweise konstant gebildet und renal ausgeschieden. Ist also die Ausscheidung gestört, steigt entsprechend die Menge des Kreatinins im Serum. Wie gesagt, sind sowohl Proteinurie als auch GFR breit anerkannte Marker und Surrogate. Insbesondere die Niere ist bei den HIV-Infizierten besonders relevant, nicht nur, weil die HIV-Infektion eine chronische Infektion ist, sondern vor allen Dingen, weil Nierenerkrankungen die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion sowie Hauptursache für Mortalität und Morbidität sind.

Das IQWiG kritisiert hier den fehlenden Nachweis zum Zusammenhang zwischen Therapieeffekt auf Surrogat und Therapieeffekt auf Endpunkt. Hierzu haben wir eine weitere Metaanalyse eingereicht; allerdings ist hier sicherlich grundsätzlich die Frage zu stellen, ob die Surrogate Proteinurie und GFR nicht gleichzeitig ohnehin schon patientenrelevante Endpunkte sind.

Ein Beispiel: Chronische Nierenerkrankung ist als abnorme Nierenstruktur oder -funktion über mehr als drei Monate definiert. Die Erkrankung als solche wird allein über GFR und Eiweiß diagnostiziert und definiert, in diesem Fall die Albumine. Die chronische Nierenerkrankung als solche – wie gesagt, definiert über Surrogate – ist unabhängiger Risikofaktor für Nierenerkrankung im Endstadium, Nierenversagen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. Das heißt aber im Grunde auch, dass mit Erreichen der Surrogatschwellenwerte auch das Erreichen des Endpunkts chronische Nierenerkrankung gegeben ist. Das heißt aber auch, dass, wenn wir die Surrogate hier beeinflussen, was wir mit dem TAF eindeutig tun, damit der Endpunkt chronische Nierenerkrankung nicht erreicht wird, womit die maßgebliche Frage zum Zusammenhang zwischen Therapieeffekt auf Surrogat und Therapieeffekt auf patientenrelevante Endpunkte im Übrigen eigentlich beantwortet ist. Das heißt aber auch, dass durch die relative Verbesserung dieser beiden Parameter der klinische Endpunkt nicht erreicht und entsprechend Schaden vermieden wird. Im Grunde sind die renalen Surrogate durchaus mit dem akzeptierten Surrogat der CD4-Zellzahl vergleichbar. Wichtig ist hier auch die Altersabhängigkeit der Nierenfunktion, die per se mit dem Alter abnimmt. Je älter man wird, desto stärker wird die Abnahme. Das heißt, auch hier ist jeder zusätzliche Effekt entsprechend patientenrelevant, auch vor dem Hintergrund, dass die HIV-Patienten älter werden.

Zusammengefasst sind gerade die renalen Surrogate hier mit patientenrelevanten Endpunkten gleichzusetzen und damit auch zu berücksichtigen, insbesondere vor dem Hintergrund chronischer Infektion und älter werdender Population. Die Vorteile von TAF sind hochrelevant, und unserer Auf-

fassung nach ist hier für die gesamte Population aufgrund der renalen Parameter und der anderen Vorteile ein Zusatznutzen für FTC/TAF abzuleiten, und zwar für die gesamte Population. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die einführenden Worte, wobei ich mich bei den Worten von Herrn Kandlbinder natürlich an die erst kürzlich stattgefundene Anhörung erinnert habe. Das war praktisch wortgleich; das kann man auch dem Wortprotokoll entnehmen.

Aber jetzt einmal inhaltlich diskutiert: Die Frage ist, was passiert ist, sodass Sie die Analysen zu den nicht vorbehandelten Patienten so vorgelegt haben, wie Sie sie vorgelegt haben; denn eigentlich ist das nicht nachvollziehbar. Sie haben ja eine ganz intensive Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss durchgeführt, sie auch bekommen, auch mit Briefen, die hin und hergegangen sind, mit einem abschließenden Brief des G-BA, der zwei Dinge festgestellt hat.

Zum Ersten – das haben Sie dargestellt – hat der G-BA festgestellt, dass bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der dritte Kombinationspartner relevant ist, also festgelegt wird – das haben Sie eben auch beschrieben –, und dass der von Ihnen gewählte Kombinationspartner eben gerade nicht ausgewählt worden ist.

Als Zweites hat der G-BA festgestellt – das haben Sie eben nicht beschrieben –, dass die durchgeführte Bewertung zu Elvitegravir und Cobicistat eben gerade keine Gleichwertigkeit dargestellt hat. Das haben Sie jetzt gerade so ignoriert; aber das hat der G-BA explizit festgestellt.

Das heißt, der G-BA hat Sie im Grunde genommen mehrfach darauf hingewiesen, dass Ihr Vorschlag, den Sie in der Beratungsanfrage hatten, nämlich dass das eine relevante zweckmäßige Vergleichstherapie ist, aus Sicht des G-BA nicht gegeben ist, auch nach erneuter Beratung innerhalb des Unterausschusses. Jetzt argumentieren Sie, es sei frustrierend, dass Sie Studien mit 2.000 Patienten haben. Das ist nachvollziehbar. Jetzt ist nur die Frage, wohin sich der Frust richtet; denn diese Studien sind im Jahr 2013 und 2014 begonnen worden. Es stand Ihnen natürlich völlig frei, entsprechende Beratungen im Vorfeld mit dem G-BA durchzuführen. Darauf haben Sie offensichtlich verzichtet. Hätten Sie das gemacht, hätten Sie möglicherweise jetzt weniger Frust.

Das heißt, natürlich muss man prüfen, ob die Studien relevant sind, wobei nicht die bloße Existenz der Studien sie relevant macht. Vielmehr muss man in inhaltlicher Hinsicht prüfen, ob sie relevant sind. Das ist auch kein formales Argument, sondern ein inhaltliches Argument, das der G-BA hier ganz explizit in seiner Beratung dargestellt hat. Sie haben auch keine neuen Argumente vorgelegt. Insofern muss ich zu der Frage, was da passiert ist, Folgendes sagen: Sie haben die Beratung des G-BA ignoriert, Sie haben keine neuen Argumente vorgelegt, Sie haben keine Beratung zu Studien im Vorfeld durchgeführt. Insofern denke ich, der Frust sollte sich eher gegen Sie selbst richten.

Als letzten Punkt zu dem Komplex der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Sie haben erwähnt, dass in der Bewertung zu Rilpivirin auf Effektmodifikationen zu dritten Kombinationspartnern bzw. dort im Zusammenhang mit den Backbones untersucht worden ist. Das ist völlig richtig; nur ist in der Bewertung von Rilpivirin eben Folgendes untersucht worden: Gibt es eine Effektmodifikation zwischen den von Ihnen zusätzlich vorgelegten Studien zu dem irrelevanten Backbone mit den von Ihnen ebenfalls vorgelegten Studien zum relevanten Backbone? Das ist untersucht worden. Das ist natürlich eine völlig sinnvolle Frage: Kann man die Daten zum irrelevanten Backbone zusätzlich berücksichtigen?

Hier, in Ihrem Dossier, haben Sie etwas ganz anderes gemacht. Sie haben nämlich eine Effektmodifikation zwischen zwei irrelevanten Kombinationspartnern untersucht. Das ist eine völlig irrelevante

Fragestellung und lässt natürlich überhaupt keine Aussagen dazu zu, ob Ihr irrelevanter Kombinationspartner eine Effektmodifikation zum relevanten Kombinationspartner hat. Ich weiß nicht, ob das bewusst oder aus Verständnisgründen ist. Jedenfalls ist das eine völlig andere Situation, die Sie hier im Rilpivirin-Bereich haben.

Ich komme dann zu dem Punkt mit den Kopfschmerzen, weil Sie auch noch einmal erwähnt haben, das sei ja eine Behauptung gewesen. Ja, es war eine Behauptung, weil Sie Daten jetzt erst im Stellungnahmeverfahren vorgelegt haben, die Sie im Dossier nicht vorgelegt hatten, nämlich eine Analyse dieser Systemorganklasse ohne die Kopfschmerzen. Das lag vorher nicht vor; jetzt sehen wir, dass eine Analyse der Systemorganklasse ohne die Kopfschmerzen keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt. Damit wird die Behauptung möglicherweise zur Gewissheit.

Ich frage mich nur, warum Sie keine Subgruppenanalysen zu diesen Dingen vorgelegt haben. Sie haben ja gesehen, dass wir in unserer Bewertung eine Effektmodifikation bezüglich der Proteaseinhibitorentherapie gesehen haben. Was Sie jetzt gemacht haben, ist dies: Sie haben alleine auf Basis der Gesamtpopulation eine Auswertung zu der SOC ohne Kopfschmerzen vorgelegt, die Subgruppenanalysen dazu allerdings nicht vorgelegt. Warum? Das wäre an dieser Stelle meine Frage.

Den Punkt mit den Nieren stellen wir vielleicht noch einmal zurück, weil es sonst zu viel wird. Nur so viel noch einmal zum Kopfschmerz: Natürlich geht es auch darum, sich zu fragen, welche Relevanz der Endpunkt Kopfschmerz insgesamt bei einer Gesamtbewertung hat; vollkommen berechtigte Frage. Nur gehört es auch dazu, zu erwähnen, dass diese Studien von Ihnen alleine in einer Population durchgeführt worden sind, für die überhaupt keine Umstellungsindikation vorlag. Wenn das jetzt Patienten gewesen wären, bei denen aufgrund von anderen Nebenwirkungen eine Umstellungsindikation bestanden hätte, würde man die Kopfschmerzen natürlich ganz anders werten. Was Sie hier gemacht haben, ist, Patienten einzuschließen, für die es überhaupt keine Umstellungsindikation gibt; dann ist jede Nebenwirkung, auch wenn sie nicht schwerwiegend ist – wir haben sie auch nicht als schwerwiegend beschrieben –, natürlich von größerer Relevanz als in einer anderen Konstellation. Insofern gehört zur ganzen Wahrheit nicht nur dazu, Kopfschmerzen sind nicht schwerwiegende Komplikationen, sondern dazu gehört auch, welche Population Sie eigentlich untersucht haben: genau Patienten, für die es gar keine Umstellungsindikation gibt. – Wie gesagt, über die Nieren sollten wir gleich noch einmal sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wer macht das? – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich habe versucht mitzuschreiben und tatsächlich die wichtigsten Punkte hier zu erfassen. – Erstens. Eine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde, ist im Dossier explizit vorgesehen. Unabhängig davon, ob wir hier jetzt neue Argumente austauschen oder alte Argumente austauschen, bin ich der Meinung, es sind gute Argumente. Da mag man unterschiedlicher Meinung sein, aber ich glaube, die Argumente sind sicherlich gut genug, als dass wir sie hier in diesem Plenum noch einmal diskutieren.

Noch einmal: Wir zweifeln in keinerlei Weise die Sinnhaftigkeit an, hier eine komplette Therapie vorzulegen – das ist überhaupt nicht die Situation –, und wir zweifeln, von Efavirenz abgesehen, sicherlich auch die Kombinationspartner nicht an. Die Frage, die sich uns nur stellt, bezieht sich auf Folgendes: Wenn diese Kombinationspartner, die festgelegt wurden, akzeptiert sind, dann ist unserer Auffassung nach aus ganz verschiedenen Gründen Elvitegravir auch zu akzeptieren. Elvitegravir ist ein Integrasehemmer. Mit Dolutegravir ist ein Integrasehemmer mit darin. Es ist die modernste Klasse, es ist die Klasse, die in der Initialtherapie am häufigsten eingesetzt wird. Elvitegravir wird genauso wie Dolutegravir entsprechend breit empfohlen, auch ohne irgendwelche Unterschiede zwischen den

Substanzen, und insofern ist das unserer Auffassung nach eine extrem gute Begründung, hier Elvitegravir zu berücksichtigen. Wir sprechen hier nicht über eine obsoleete Uraltsubstanz wie damals bei AZT-3TC, sondern wir sprechen hier tatsächlich über eine moderne und relevante Substanz aus einer modernen und relevanten Substanzklasse.

Zu den Interaktionstests, die wir auf Basis der Darunavir-basierten Studie durchgeführt haben: Ja, Sie haben vollkommen recht. Natürlich ist die Situation insofern eine andere, als dass Darunavir nicht zVT ist. Dessen ungeachtet ist auch Darunavir – auch das konnten Sie dem Dossier entnehmen – eine moderne Substanz, sodass – man kann sich die Studien immer nicht so backen, wie man sie denn möchte; darauf komme ich gleich noch einmal – wir hier zumindest versucht haben, auf Basis der Studie, die uns vorliegt, entsprechende Interaktionen zu belegen.

Nun beklagen Sie, der Frust sollte sich gegen uns selber richten. – Nein, der Kombinationspartner Elvitegravir ist natürlich mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, und vor allem ist der Kombinationspartner Elvitegravir auch deswegen gewählt worden, weil wir natürlich ein Elvitegravir-basiertes Regime mit Produkt, eine Fixkombination, auf Basis dieser Studien ebenfalls zugelassen haben. Insofern ist Elvitegravir hier eine vollkommen normale Wahl.

Zu dem Studiendesign ganz kurz; wir haben das schon einmal diskutiert, auch wir hier in diesem Setting, damals zu Eviplera. Das Studiendesign, von der EMA vorgegeben, war der Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Sinn und Zweck dieses Studiendesigns ist tatsächlich nur die Beantwortung folgender Frage: Funktioniert die neue Therapie virologisch genauso gut wie die alte? Nebenwirkungen wird der erfahrene Behandler antizipieren; er weiß, warum er umstellt, er weiß, was er tut, und es geht nur um die Evidenz dafür: Funktioniert die neue Therapie virologisch? – Ist das unser Wunschdesign? Sicherlich nicht. Das ist aber ein Design, das von der EMA gefordert ist und das wir entsprechend durchgeführt haben, und es geht hierbei darum, die Evidenz, die man hat, zumindest für diejenigen Populationen zu nutzen, für die dies möglich ist.

Zum letzten Thema Umstellungsindikation; auch dies haben wir im Dossier ausführlich dargelegt: Es ist zwischen Umstellungsindikation und Umstellungsgrund zu differenzieren. Kein Behandler wird eine Therapie ohne Grund umstellen. Die Frage ist nur: Was ist tatsächlich medizinisch zwingender Grund im Sinne einer Indikation, und was ist tatsächlich ein sonstiger Grund? – Ich hoffe, ich habe jetzt alles erwischt. So können wir sicherlich gleich noch einmal weiter diskutieren.

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

Herr Dr. Kaiser: Ja, nur ganz kurz noch einmal zu der Sache mit Elvitegravir. Natürlich steht es Ihnen frei, gemäß Dossievorgaben eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen; nur müssen Sie dann das Risiko tragen, und in einer Situation, in der Sie dreimal mit dem G-BA diese Sache hin und her diskutiert haben, will ich einfach nur beschreiben, dass Sie sich, obwohl Sie eine entsprechende intensive Beratung mit Rückmeldung bekommen haben, dagegen entschieden haben, und dies ohne neue Argumente. Insofern müssen Sie meines Erachtens an dieser Stelle dann auch erst einmal damit klarkommen.

Es bleibt dabei – Sie haben es ja jetzt gerade selber noch einmal bestätigt –: Eine Effektmodifikation zwischen zwei aus Sicht des G-BA irrelevanten Kombinationspartnern zu untersuchen ist einfach keine Antwort auf die Fragestellung, wie sie bei Rilpivirin gegeben wurde. Sie haben ja auf den Rilpivirin-Bericht hingewiesen – nicht wir haben das getan, Sie haben das getan –, und da gibt es eben eine andere Konstellation; darauf habe ich aufmerksam gemacht. Sie haben Sie nämlich bisher an dieser Stelle so nicht erwähnt.

Wenn Sie sagen, ja, aber die Studien sind mit der Zulassungsbehörde abgestimmt worden, das ist doch nachvollziehbar, dass wir die Studien haben, und außerdem wollen wir noch ein zweites Präparat zulassen, dann kann man genau Folgendes feststellen. Aus Gründen der Einfachheit für Ihre Firma, nämlich zwei Präparate mit diesen Studien zuzulassen, und wegen der Beratung mit der Zulassungsbehörde haben Sie die Studien so durchgeführt. Das ändert überhaupt nichts an meinem Argument, dass Sie sich selbstverständlich mit dem G-BA hätten beraten können. Dann hätten Sie nämlich möglicherweise festgestellt, dass diese Studien für die Nutzenbewertung nicht ausreichen; denn hier ist nicht das Zulassungs-, sondern das Nutzenbewertungsgremium. Darauf weise ich Sie nur hin. Also, insofern hilft das vielleicht auch für die Zukunft, dann an solchen Stellen nicht alleine bestimmte Konzernstrategien zu berücksichtigen, sondern vielleicht auch noch einmal mit dem G-BA darüber zu beraten.

Auf einen Punkt möchte ich noch aufmerksam machen. Sie haben eine Frage nicht beantwortet, nämlich, warum Sie zu den Analysen zu den SOC ohne Kopfschmerzen keine Interaktionstests vorgelegt haben; denn für die mit Kopfschmerzen zeigt sich eine Interaktion.

Frau Dransfeld (Gilead): Diese Frage kann ich beantworten. Wir haben das auch in der Stellungnahme begründet. Wir haben Interaktionstests nur zu den Ergebnissen vorgelegt, die auch in der Gesamtpopulation signifikant sind. Begründet haben wir es damit, dass die meisten Subgruppenanalysen nicht sinnvoll sind, wie auch der G-BA im Verfahren zu ECF-TAF schon bestätigt hat. – Ich glaube, Herr Kandlbinder möchte ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead): Ich hätte eine allgemeine Anmerkung zur Diskussion. Ich bin mir sicher, dass Sie an ganz vielen Punkten da recht haben. Ich bin mir sicher, dass wir an ganz vielen Punkten da recht haben. Ich wünschte mir im Nutzenbewertungsverfahren ab und zu mehr Pragmatismus und weniger formalistische Ansprüche. Ich glaube, man könnte mit Pragmatismus hier einen viel besseren Weg gehen. Die Daten liegen vor, auch wenn sie nicht hundertprozentig zu dem passen, was definiert worden ist. Aber die Begründung, die gegeben wurde, hat auch Sinn und Verstand. Meines Erachtens könnte man dann vieles dieser Diskussion letztlich abkürzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kandlbinder. Ob die Argumentation Sinn und Verstand hat, versuchen wir ja gerade heute zu ergründen. Deshalb ist das Publikum ja recht stark besetzt.

Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Dr. Christensen und würde danach auch sofort eine Frage an Herrn Professor Behrens anschließen wollen, jetzt einmal zum Komplex zVT. Da ist ja vom pharmazeutischen Unternehmer vorgetragen worden, jenseits der Festlegungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, das, was hier in der Zulassungsstudie eben untersucht worden ist, sei State of the Art, der zumindest so zu bewerten ist wie das, was vom G-BA – immerhin als nicht völlig abstruse zweckmäßige Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer bezeichnet – dann festgelegt worden ist. Wie sehen das die Fachgesellschaften? Diese Frage stelle ich, damit wir uns da nicht an den wechselseitigen Fragestellungen, wer recht hat, ergötzen. – Herr Christensen, bitte.

Herr Dr. Christensen (DAGNÄ): Vielen Dank. – Ich weiß nicht, ob es die richtige Stelle ist; aber ich fühlte mich bei dem Wort Pragmatismus ein bisschen aufgerufen, vielleicht doch noch einmal ein wenig aus der Praxis, aus der Klinik zu berichten. Noch einmal zur Erinnerung: Zurzeit sind etwa 80 Prozent der HIV-Patienten in DAGNÄ-Schwerpunktpraxen behandelt. Sicherlich hat in den ver-

gangenen Monaten doch schon eine relativ große Aktion bezüglich der Umstellung von TDF-haltigen Regimen auf TAF-haltige Regime stattgefunden. Man darf sich natürlich fragen: Warum passiert das, wenn tatsächlich in einigen klinischen Studien – wir dürfen da natürlich relativ frei sein; wir sind da ja nicht so formal gebunden, sondern können uns natürlich alle klinischen Studien angucken – doch auch Kopfschmerzen als Nebenwirkung unter TAF vielleicht zu Beginn der Behandlung gehäuft aufgetreten sind?

Man muss sich das vielleicht so vorstellen, dass ganz generell HIV per se eigentlich schon erhöhtes Risiko für bestimmte Erkrankungen darstellt. Nierenerkrankungen wurden schon angesprochen; es gibt tatsächlich sogar eine eigene HIV-assoziierte Nephropathie, also eine eigene HIV-assoziierte Nierenerkrankung, und es ist tatsächlich auch in klinischen Studien gezeigt worden, dass das Risiko für Erkrankungen des Knochens erhöht ist, also die Minderung der Knochendichte, Osteopenie, aber auch das Frakturrisiko. Also, da sind wir durchaus auch bei klinischen Endpunkten.

Zusätzlich haben wir damit zu tun, dass Patienten länger leben. Es wurde schon angesprochen, dass, je älter wir werden, auch unsere Nierenfunktion desto schlechter wird. Das kann man mit der glomerulären Filtrationsrate messen, und wenn das nur ein Surrogatmarker ist, freue ich mich, dass meine Nieren dann auch mit fortgeschrittenem Alter gleich gut weiterarbeiten, obwohl die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt, was sie natürlich nicht tun; vielmehr erwischt uns das alle. Dazu kommen natürlich auch Nebenwirkungen der HIV-Therapie. Man muss sich auch vorstellen, dass natürlich weiterhin doch viele Patienten Komedikationen bekommen, die auch über Niere verstoffwechselt werden und Niere zusätzlich belasten. Insofern sind wir natürlich durchaus daran interessiert, wenn wir HIV-Therapie auswählen, das Risiko für solche Erkrankungen nicht noch zusätzlich zu steigern. Das ist für uns durchaus ein wichtiger Punkt.

Auf der einen Seite haben wir eben abzuwägen: Sind Kopfschmerzen etwas, was wir klinisch sehen? Ich kann zumindest aus meiner eigenen Praxis nicht sagen, und ich höre auch von anderen Kollegen nicht, dass dies ein Merkmal ist, das sehr evident ist, das außergewöhnlich auftritt. Auf der anderen Seite steht eben die Wahl, wenn wir uns Langzeittherapie angucken, Medikamente zu wählen, die vielleicht solche Erkrankungen auch verhindern können. Dazu muss man noch einmal sagen, dass natürlich auch der wirtschaftliche Aspekt eine Rolle spielt. Vor uns sehen wir dann eben auch, dass die Preise dieser Regime gleich sind, wir aber weniger Niere kontrollieren müssen. Wir sehen es also durchaus so, dass wir da auch Geld sparen, wenn wir solche Patienten umstellen.

Insofern sind für uns tatsächlich, wenn wir eben diese gesamten Studien betrachten, eigentlich schon die TAF-haltigen Regime gut evaluiert. Darin begründet sich eben auch tatsächlich der Einsatz dieser Substanz aktuell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Können Sie vielleicht noch zwei Takte zu der zVT sagen? Das würde mich einfach einmal interessieren.

Herr Dr. Christensen (DAGNÄ): Ich sprach es eigentlich schon an, dass wir formal nicht ganz so gebunden sind und uns auch alles angucken können, was tatsächlich an klinischen Studien vorliegt. Tatsache ist, dass Elvitegravir-haltige Regime tatsächlich leitlinienkonform sind. Sie sind empfohlen in der First-Line-Therapie. Das hat gute Gründe. Als Beispiel wurde hier auch Efavirenz genannt, das ja in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt worden ist. Das ist eine Substanz, die wir ehrlicherweise einfach nicht mehr einsetzen, weil sie eben nebenwirkungsreich ist. Insofern gehört aus klinisch-praktischer Sicht für uns Elvitegravir eben auch zum First-Line-Armamentarium dazu. Wir setzen es ein, und das hat eben auch gute Gründe.

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

Herr Müller: Ich möchte noch ein wenig konkreter dazu rückfragen. Wir haben ja nicht nur das Efavirenz, sondern auch Rilpivirin und Dolutegravir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Können Sie noch einmal aus Ihrer Praxis sagen, wie sich das etwa verteilt und wie Sie den Stellenwert einschätzen? Das Efavirenz ist ja nur eine Oder-Verknüpfung. Wie sehen Sie Dolutegravir und Rilpivirin?

Herr Dr. Christensen (DAGNÄ): Auch das sind zwei Substanzen, die in der First-Line-Therapie eingesetzt werden, und wir setzen sie ebenfalls ein. Prozentuale Verteilungen zu benennen ist nicht ganz so einfach. Ich glaube auch gar nicht, dass das sinnvoll ist. Es sind wirklich höchst individualisierte Therapien. Man muss sich das so vorstellen, dass man sehr viele Faktoren in die Waagschale wirft, wenn man eben auch mit einer neuen Therapie bei einem Patienten beginnt. Das sind Faktoren wie der, was der Patient an Medikation einnehmen kann, oder der, wie oft sie eingenommen werden muss. Aber es sind auch andere Faktoren: Komedikation spielt eine Rolle, Wechselwirkungen spielen eine Rolle, Krankheiten spielen eine Rolle. Wenn jemand schon eine Nierenerkrankung hat, wird man sicherlich kein potenziell nephrotoxisches HIV-Medikament einsetzen. Abacavir hat für Patienten mit einem hohen Herzinfarktisiko auch in der First-Line-Therapie nichts zu suchen. Es ist also tatsächlich ein relativ buntes Bild. Aber Rilpivirin und Dolutegravir gehören im Gegensatz zu Efavirenz nach wie vor in der First-Line-Therapie auch dazu.

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

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Ich glaube, dass einige zentrale Aspekte gerade angesprochen worden sind, auch im Hinblick auf die Leitlinien, in denen alle drei Integraseinhibitoren berücksichtigt werden. Ich glaube, dass das Verschreibungsverhalten derzeit ein bisschen mehr dazu tendiert, Integraseinhibitoren in der Erstlinientherapie einzusetzen, insbesondere dann, wenn die Patienten keine wesentlichen anderen AIDS-definierenden Erkrankungen haben, dass dort ein Trend mehr zu Integraseinhibitoren geht und dass von vielen Klinikern das Elvitegravir zum Beispiel als eine in diesem Bereich ähnlich wirksame Substanz im Hinblick auf die antivirale Wirksamkeit angesehen wird.

Der Begriff zweckmäßige Vergleichstherapie wird im klinischen Alltag bei uns häufig nicht so viel verwendet. Aber Herr Christensen hatte schon angedeutet, dass die Aspekte, die vielleicht auch aus diesem Verfahren hier zum Efavirenz herausgearbeitet wurden, doch deutlich gezeigt haben, dass dieses Medikament eher nebenwirkungsbelastet ist, was eben anderen Medikamenten auch die Chance gegeben hat, ihre Vorteile und bessere Positionierung zu zeigen.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich würde jetzt zu dem Komplex Nieren kommen. – Sie hatten in Ihrer Stellungnahme eine neue Metaanalyse vorgelegt, von der Sie sagen, dass sie diese Koppelung von Behandlungseffekt oder Effekt auf das Surrogat und Effekt auf den interessierenden Endpunkt zeigt. Ich will mich jetzt gar nicht um die entsprechende Methodik kümmern; da kann man sehr kritisch sein. Aber nehmen wir einfach einmal an, sie wäre so. Was hat diese Metaanalyse untersucht? Sie hat zwei Fragestellungen untersucht, so zum einen, ob ein Effekt auf die Proteinurie mit dem interessierenden Endpunkt einhergeht, nämlich finale Nierenerkrankung, zum Beispiel eben auch eine Transplantation oder Dialysepflicht; sie hat zum anderen untersucht, ob eine Verdoppelung des Serumkreatinins damit einhergeht. In Ihrer Stellungnahme sagen Sie, da wurde ja Kreatinin untersucht, und Kreatinin ist ja der Faktor, der herangezogen wird, um die glomeruläre Filtrationsrate zu berechnen. Letzteres ist völlig richtig, dass das herangezogen wird. Aber in dieser Metaanalyse wurde nicht untersucht, ob

jegliche Änderung des Kreatinins ein valides Surrogat ist – diesen Eindruck erwecken Sie aber in Ihrer Stellungnahme –, sondern ob eine Verdoppelung des Serumkreatinins ein valides Surrogat ist. Das ist übrigens etwas, was sowohl in den Bewertungen des IQWiG als auch in den Beschlüssen des G-BA als valides Surrogat durchaus schon eine Rolle gespielt hat. Dazu gibt es Beschlüsse, in denen dies schon herangezogen worden ist.

Sie haben hier aber eine ganz andere Gegebenheit. Sie haben nämlich in Ihren Studien Patienten, die eine normale Nierenfunktion haben. Das sehen Sie an der glomerulären Rückfiltrationsrate im Mittel. Sie liegt im dreistelligen Bereich, über 100. Was passiert in diesen Studien? Sie sehen in diesen Studien eine Veränderung, die im einstelligen Bereich liegt, mit signifikanten Unterschieden; aber man sieht ja eben bei solchen Veränderungen durchaus immer wieder einmal signifikante Unterschiede. Die Frage ist jedoch: Ist das ein relevanter Unterschied?

Diese Unterschiede im einstelligen Bereich entstehen teilweise sogar dadurch, dass in beiden Gruppen eine Zunahme dieser glomerulären Filtrationsrate, eben keine Abnahme – Sie behaupten ja, Sie könnten hier Nierenschäden verhindern –, stattgefunden hat, die um 3 ml/min pro Körperoberfläche geringer ist oder höher ist in Ihrer Therapie. Das hat aber überhaupt nichts damit zu tun, was in dieser Metaanalyse untersucht worden ist und was ja auch relevant ist, nämlich, ob ein relevantes anderes Stadium der Nierenerkrankung erreicht wird. Das ist nämlich eine Verdoppelung des Serumkreatinins.

Sie haben allerdings, wobei Sie da eine relativ geringe Grenze verwendet haben, diese Fragestellung sogar in Ihren Studien untersucht. Sie haben nämlich eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate um 25 Prozent zum Ausgangswert untersucht. Bei all diesen Untersuchungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das heißt, Sie sehen im normalen Bereich der glomerulären Filtrationsrate eine gewisse Änderung im einstelligen Bereich, die keine klinische Relevanz hat, und Sie sehen, dass Sie dann, wenn Sie eine Grenze ansetzen – nämlich eine, die mit 25 Prozent ohnehin schon relativ niedrig ist; denn die Verdoppelung des Serumkreatinins führt zu einer glomerulären Filtrationsänderung von 50 Prozent gemäß der Formel –, überhaupt keinen Unterschied erkennen. Das heißt erstens, Ihre Daten zeigen für eine Relevanzschwelle gar keinen Vorteil für Ihr Präparat. Es heißt zweitens, Ihre Analyse, die Sie beigelegt haben, die Metaanalyse, stützt im Grunde genommen noch die Aussagen, die wir in unserem Bericht hatten; denn bezüglich des ersten Punkts, Proteinurie, sagen die Autoren: Das mag zwar vielversprechend sein; es gibt aber keine ausreichenden Daten, um hier von einem validen Surrogat zu sprechen.

Insofern sehe ich noch nicht genau, warum Sie meinen, dass mit dieser Metaanalyse hier irgendein Nachweis vorhanden wäre. Meine Frage, die ich aber habe, bezieht sich auf Folgendes: Wenn Sie die glomeruläre Filtrationsrate berechnet haben, dann müssen Sie auch den Kreatininwert erhoben haben. Wie sind denn die Daten zur Verdoppelung des Serumkreatinins in den beiden Studien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dransfeld wieder. – Sie schreibt noch.

Frau Dransfeld (Gilead): Als Erstes zu der Metaanalyse, die wir nachgereicht haben: Herr Kaiser, uns ist vollkommen klar, dass es keine Studie gibt, die den formalen Ansprüchen des IQWiG genügt, Punkt. Das können wir einmal dahingestellt sein lassen. Insofern haben wir da tatsächlich vorgelegt, was möglich war. Die Conclusio der Analyse war etwas weniger scharf formuliert bzw. etwas weniger negativ formuliert; aber auch das lassen wir dahingestellt sein.

Zu den Daten, die wir zur Niere eingereicht haben: Zum einen haben wir Daten zur Kreatinin-Clearance und haben Sensitivitätsanalysen mit einer anderen Kreatinin-basierten Formel gemacht, nämlich der CKD-EPI-Formel. Wir haben hier sowohl die kontinuierlichen Analysen gemacht – wie ge-

rade schon gesagt, ist unserer Auffassung nach, da die Nierenfunktion per se mit dem Alter abnimmt, jede zusätzliche Beschleunigung dieser Abnahme hier tatsächlich patientenrelevant – als auch Responderanalysen durchgeführt, wie Sie gerade gesagt haben, Patientenabnahme 25 Prozent. Sie sind in der Tat bei den vorbehandelten Patienten weniger überzeugend. Wenn Sie sich die Daten der nicht vorbehandelten Patienten anguckten, sähen Sie tatsächlich zu jedem Auswertungszeitpunkt in jeder Studie eine statistische Signifikanz, die dann in dieser ebenfalls nierengesunden Population noch einmal klar macht, wo die Unterschiede liegen.

Zu der Verdoppelung der Kreatininwerte: Diese Analyse haben wir definitiv nicht gemacht, weil wir die Metaanalyse tatsächlich auch jetzt erst gefunden haben. Insofern müsste das noch gemacht werden. Dazu kann ich Ihnen jetzt nichts sagen. Aber ich glaube, wir haben es wirklich umfassend analysiert, was die Niere angeht, sowohl was die Funktion als auch was die Proteinurie angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur ganz kurz eine Nachfrage: Aber Sie bestätigen, dass bezüglich der 25 Prozent Respons GFR in den Studien mit vorbehandelten Patienten sich in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt? Und noch einmal: 25 Prozent ist eine niedrige Schwelle. Sie ist weit entfernt von einer Verdoppelung des Serumkreatinins, und nur dafür ist diese Metaanalyse, die Sie vorgelegt haben, geeignet.

Frau Dransfeld (Gilead): Wie gesagt, die Daten sind nicht optimal; das diskutieren wir auch gar nicht. Die Abnahme der GFR ist hier nur in der Studie 292-0109 tatsächlich erfasst worden. Das heißt, zu der Studie 311 1089 kann ich genauso wenig eine Aussage machen wie in der Metaanalyse.

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

Herr Müller: Ich hätte doch noch einmal eine Frage zur zVT. Haben Sie denn gar keine Vergleichsdaten zu einer Substanz, die wir benannt haben? Haben Sie ausschließlich Ihre Substanz in den Studien verwendet?

Frau Dransfeld (Gilead): Herr Müller, ich danke Ihnen, dass Sie das noch einmal ansprechen, weil die Alternative nämlich gewesen wäre, dass wir gar keine Daten vorlegen, überhaupt gar keine. Wir haben tatsächlich die Daten, die wir haben, vollumfänglich vorgelegt, sowohl sämtliche Elvitegravir-Daten aus den drei Studien als auch die Studie 299-0102 gegenüber Darunavir, die wir der Vollständigkeit halber ebenfalls dargestellt haben und für die Interaktionstests genutzt haben. Es sind moderne Substanzen; aber es ist keine dabei, die vom G-BA festgelegt wurde.

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

Herr Dr. Kaiser: Nur kurz zur Ergänzung bzw. Klarstellung: Die Alternative wäre nicht gewesen, Sie hätten keine Daten vorgelegt, sondern die Alternative wäre da gewesen, Sie hätten einen indirekten Vergleich vorgelegt. Das haben Sie im vorhergehenden Verfahren ja auch gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das brauchen wir, glaube ich, nicht weiter zu diskutieren. Ich möchte an dieser Stelle nur, um auch die an vielen Stellen geschmähte fehlende Transparenz hier beim G-BA ein Stück weit aufzulockern, darauf hinweisen, dass sich zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie verschiedene andere hier anwesende pharmazeutische Unternehmen geäußert haben und es hier auch Vorschläge gegeben hat, die im weiteren Sinne so umschrieben werden können, dass das jeweils von diesen Unternehmen produzierte und in Verkehr gebrachte Produkt die

einzig adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie sei. Ich sage dies nur, um diesen Punkt abzurunden, damit wir eben sehen, dass die Welt bunt ist und die Wahrnehmung dessen, was zweckmäßig ist und was mit beträchtlichem Zusatznutzen oder mit geringem Zusatznutzen durch den G-BA gegangen ist, so auf der Basis der Beschlüsse eine einheitliche ist; aber die Einordnung ist durchaus unterschiedlich.

Ich habe noch einmal die Fragestellung, die ich eingangs formuliert hatte. Sie beanspruchen für die Jugendlichen ab zwölf Jahre keinen Zusatznutzen. Die Fachgesellschaften tragen vor, das ist bedauerlich und schrecklich bzw. es ist gut für diese Gruppe. Wir haben ja hier für die Jugendlichen die Studie GS-US-292-0106, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht worden sind. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren; die Spanne lag zwischen zwölf und 17 Jahren, 56 Prozent waren weiblich, 12 Prozent waren asiatischer Abstammung, 88 Prozent waren farbig, also eine relativ bunte Zusammensetzung. Ich erwähne dies nur, um einfach auch das aufzugreifen, was die Fachgesellschaften sagen. Sie sagen, okay, die EMA hat eben jetzt hier eine Zulassung erteilt; sie hat hier also auf jeden Fall Wirksamkeit gesehen, aber es spricht noch einiges dafür, dass das eben auch zielführend als Behandlungsoption für diese Kinder und Jugendlichen sein könnte. Was ist jetzt Ihre Motivlage? Sie brauchen mir nicht zu erläutern, dass Sie sagen, okay, wollen wir nicht.

Dann hatte ich eingangs gefragt: Drittes Quartal 2017, Langzeitdaten für Erwachsene und Jugendliche, wie werden Sie damit umgehen, werden sie uns eben auch noch einmal vorgelegt? Dann geht es um den finalen Report zu den Sicherheitsdaten, diese Multi-cohort-Switch-Studie. Wie ist da die Planung, oder kann man da überhaupt heute schon von einer Planung sprechen? Ich frage danach, weil das eben – egal, was jetzt als Nutzenbewertung herauskommt – für eine Befristung wichtig ist, weil wir ja versuchen, das immer so einigermaßen verfahrensökonomisch zu gestalten, damit man nicht alle 14 Tage mit einem neuen Dossier kommt. Es ist zwar immer nett, mit Ihnen zusammensitzen; aber man soll es ja auch nicht übertreiben. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Wir sitzen über die nächsten Jahre hier 14-mal beieinander, um über pädiatrische Zulassungserweiterung in den Bereichen HIV und Hepatitis C zu sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dransfeld (Gilead): Konkret zu FTAF, zu Ihrer Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist eine freudige Perspektive.

(Heiterkeit)

Wir sollten uns dann so einlassen.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich dachte, dass Sie das freut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte auch nur bestätigen, dass Sie richtig gedacht haben.

Frau Dransfeld (Gilead): Zu FTAF ganz konkret: Diese Studie, die Sie angesprochen haben, ist, wie Sie gesehen haben, eine einarmige Studie. Wir haben die Adoleszenten bereits im Verfahren zu ECF/TAF umfassend diskutiert. Es hat ja danach noch eine Beauftragung des IQWiG mit einem Adendum gegeben. Das Votum „kein Zusatznutzen“ ist geblieben.

Wir haben uns dem gewissermaßen ergeben. Auch die weiteren Populationen – ich komme gleich auf den pädiatrischen Entwicklungsplan zu sprechen – basieren auf einarmigen Studien bzw. auf weite-

ren Kohorten aus dieser Studie. Das heißt, wir werden auch künftig, wie wir es bisher getan haben, Ihnen die Daten vollumfänglich mit dem Dossier vorlegen, Ihnen die Studienberichte einreichen; aber wie gesagt, es sind einarmige Studien.

Was ist weiterhin für FTAF geplant? Für FTAF sind drei weitere Zulassungserweiterungen geplant, zum einen auf die Kinder. Das sind die Kinder zwischen sechs und elf Jahren. Sie sind aber noch einmal differenziert nach Körpergewicht, das heißt, über 25 Kilo und unter 25 Kilo. Im Sinne der Verfahrensökonomisierung haben wir uns natürlich auch schon Gedanken dazu gemacht, ob man das in irgendeiner Form zusammenfassen könnte. Das ist leider nicht möglich, weil die Kinder über 25 Kilo die Erwachsenenendosierung bekommen, während für die Kinder unter 25 Kilo eine neue Dosierung entwickelt wird. Insofern ist da ein zeitlicher Versatz inkludiert.

Die letzte Zulassungserweiterung, die da noch geplant ist, ist diejenige auf die Kleinkinder. Das ist dann ab vier Wochen bis fünf Jahre, und das betrifft – dies kann ich hier ergänzend sagen – auch unser weiteres HIV- und Hepatitis-Portfolio.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Zeitperspektive: Wie lange liegen diese Zulassungserweiterungen zeitmäßig auseinander, ein Jahr, eineinhalb Jahre, ein paar Monate?

Frau Dransfeld (Gilead): Je nach Produkt; einmal ist ein halbes Jahr dazwischen, einmal ist ein Jahr dazwischen; aber es ist nicht extrem weit. Aber wir können da gerne noch einmal einen umfassenden Plan für Sie zusammenstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, mir geht es schlicht und ergreifend nur darum: Es wird ja jetzt im Rahmen des AMVSG auch auf Anregungen dieses Hauses geprüft, ausgehend von der Erkenntnis, dass im Zusammenhang mit Erweiterungen des Anwendungsgebietes bei Onkologika sehr häufig drei bis sechs Monate dazwischen liegen, ob man nicht möglicherweise eine Möglichkeit schaffen soll, selbstverständlich bei Rückwirkung des § 130b auf den jeweiligen Markteintritt, dann einfach einmal zwei, drei Zulassungserweiterungen, wenn das absehbar ist und wenn das auch relativ klar in einer solchen Planung läuft, zusammenzufassen, damit man nicht immer so kleine Bröckchen bewertet, sondern vielleicht auch einmal einen Gesamtkomplex zusammenfassend diskutieren kann. Da wird aber im Augenblick ja nur über einen Zeitraum von sechs oder neun Monaten oder so etwas diskutiert. Das heißt, wenn das ein Jahr auseinander liegt, dann funktioniert das nicht.

Das war einfach der Hintergrund dieser Frage. Dann könnten wir uns von 14-mal vielleicht auf 10-mal oder so etwas beschränken. Das wäre dann gut und reicht ja auch, um in wechselseitiger Erinnerung zu bleiben. – Fragen? – Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead): Das Thema mit den Kinderzulassungen beschäftigt uns ja schon seit einiger Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Kandlbinder (Gilead): Wir hatten hier beim G-BA das Thema auch schon im Rahmen der Beratungen andiskutiert. Vielleicht macht es Sinn, dass wir uns jetzt das gesamte Portfolio diesbezüglich noch einmal angucken und in eine Beratung gehen, um sozusagen auf dieser Basis zu entscheiden, wann es Sinn machte, etwas zusammenzulegen. Das wäre mit Sicherheit in unserem Interesse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Müller macht mich gerade darauf aufmerksam: Es wird ja im Moment auch noch streitig diskutiert, ob und in welchem Umfang in welchen Fällen eben auch

Evidenztransfer erleichtert werden soll. Ich nehme wahr, dass das, was im Augenblick Gegenstand in der Anhörung zum Kabinettsentwurf gewesen sei – vorgesehen ist nämlich ein relativ weiter Evidenztransfer in allen Bereichen –, sicherlich sehr kritisch gesehen wird, dass man aber gerade bei diesen PUMA-Zulassungen sagt, da muss man es wegen der Limitation, die es bei Kinderstudien gibt, dann doch sicherlich in irgendeiner Form machen. Da würde es dann natürlich wirklich Sinn machen, dass man, wenn man verschiedene Kinderzulassungen hat, sie zusammen betrachtete, damit man nicht jedes Mal über die Frage, was wohin transferiert werden kann, was übertragen werden kann, zu diskutieren brauchte. Aber das ist Zukunftsmusik; darüber brauchen wir uns heute nicht zu unterhalten. Heute müssen wir uns über diese Nutzenbewertung unterhalten. – Fragen? – Keine? Die Patientenvertretung hat auch keine Fragen? – Ja, bitte schön.

Herr Scharf (Schafberger?): Ich habe noch eine Frage zu den Kopfschmerzen. Können Sie noch einmal sagen, wie lange sie im Schnitt angehalten haben oder ob sie behandlungsbedürftig waren?

Frau Dransfeld (Gilead): Das kann ich Ihnen im Einzelnen an dieser Stelle nicht beantworten. Ich kann aber sagen, dass sie tatsächlich mild waren und am Ende nicht zu einem Therapieabbruch geführt. Die Inzidenzen hatte ich ja kurz genannt, 4 Prozent unter Fortführung, 8 Prozent nach Umstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann hätten wir das. – Jetzt ist Gelegenheit, noch einmal Stellung zu nehmen. Wer möchte? – Herr Kandlbinder oder Frau Dransfeld; mir ist es egal.

Herr Kandlbinder (Gilead): Kurz und schmerzlos: Ich glaube, wir haben heute sehr intensiv diskutiert und sind sehr in die Tiefe gegangen. Der Sachverhalt bleibt für uns aber der gleiche: Die Daten liegen vor. Es gibt Diskussionen, wie sie in der Nutzenbewertung heranzuziehen sind. Aber ich glaube, es wäre fatal, die Daten nicht zu nehmen; denn sie zeigen eindrücklich Ergebnisse, die für die Patientenrelevanz wichtig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die da waren, herzlichen Dank für die Diskussion. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu werten haben, und dann sehen wir uns ja 14-mal in den nächsten drei Jahren. Ich freue mich schon darauf. – Nein, das ist jetzt kein Zynismus. Ich bin froh, wenn man gerade in diesem Bereich, insbesondere bei Kindern, hoffentlich dann eben auch therapeutische und behandlingstechnische Fortschritte erzielen kann; das ist ganz klar. Insofern ist das ohne jeden Sarkasmus gesagt.

Dann können wir diese Anhörung für beendet erklären. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.05 Uhr