

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Entricitabin/Tenofoviralafenamid/Rilpivirin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. November 2016  
von 10.55 Uhr bis 11.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld  
Herr Kandlbinder  
Herr Dr. Wisskirchen

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

Herr Dr. Meyer-Bunsen

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

Frau Dr. Herrmann  
Frau Jansen

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

Herr Prof. Dr. Behrens

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

Herr Dr. Christensen

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen erneut und für diejenigen, die neu sind, zum Anhörungstermin zur Kombination Odefsey hier im Unterausschuss Arzneimittel. Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Oktober 2016, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer und zum anderen die DAIG sowie Sachverständige aus der Praxis Stellung genommen hat, konkret hier von der dagnä, dann Janssen-Cilag, ViiV Healthcare und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wie üblich für das Protokoll erneut zunächst die Anwesenheit von Herrn Kandlbinder und Frau Dransfeld konstatieren. Daneben sitzt Herr Dr. Wisskirchen; er hat kein Schild vor sich stehen. Weiter sind anwesend Herr Professor Behrens von der DAIG – jawohl – und Herr Dr. Christensen – er war eben schon da. Seien Sie erneut herzlich willkommen. Darüber hinaus ist Herr Dr. Meyer-Bunsen von Janssen anwesend – ja –, ebenso Herr Rasch und Herr Werner, die ich erneut begrüße. Dann sind anwesend Frau Dr. Herrmann von ViiV – ja – und Frau Jansen ebenfalls von ViiV – jawohl. Damit haben wir dieser Formalie Genüge getan.

Es folgt auch wieder der standardmäßige Hinweis – für diejenigen Leute von Gilead, die eben schon da waren, ist er redundant –, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich Sie, jeweils das Mikrofon zu benutzen und den Namen, das entsendende Unternehmen oder die entsendende Institution zu nennen.

Ich würde einleitend dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur kurzen Stellungnahme auf die Stellungnahme des IQWiG geben. Für uns benenne ich auch wieder zwei, drei Punkte, die von Bedeutung sind. Wir haben hier Ergebnisse aus einer Phase-1-Studie mit gesunden Patienten. Deshalb muss man sich die Frage stellen, warum auf klinische Studien mit Patienten im Anwendungsgebiet HIV verzichtet worden ist. Dann steht die Frage, ob die Übertragung von Ergebnissen aus klinischen Studien, die nur eine Komponente der neuen Kombination untersuchen, auf die gesamte neue Kombination möglich ist. Eine Frage, die sicherlich auch kurz erwähnt werden müsste, lautet: Muss die zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche von zwölf bis 18 Jahren geändert oder unter Umständen um weitere Wirkstoffe ergänzt werden? Das sind aber nur drei Fragen, die wir gerne jedenfalls kurz ansprechen würden. – Wer macht die Einführung? – Frau Dransfeld. – Bitte schön.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Nochmals schönen guten Morgen, sehr geehrter Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Odefsey ist eine Kombination aus dem NRTI-Backbone Emtricitabin und Tenofoviralfenamid. Über diesen Backbone sprechen wir jetzt tatsächlich schon zum dritten Mal in diesem Jahr. Der Kombinationspartner ist in diesem Fall das Rilpivirin, ein NNRTI, kurz die Kombination RF-TAF. Wir sind heute also wieder einmal hier, um über ein TAF-basiertes neues Kombinationspräparat zu sprechen, dieses Mal allerdings in einer speziellen Konstellation. – Herr Hecken, Sie hatten das gerade schon einmal angesprochen.

Die Zulassung von RF-TAF beruht nämlich nicht auf klinischen Daten zu dieser Kombination, sondern auf Bioäquivalenzstudien. Hier wurden einerseits Studien herangezogen, die mit der Kombination FTC-TAF und Elvitegravir/Cobicistat gemacht wurden; andererseits wurden Studien herangezogen, die mit Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir-Disoproxil gemacht wurden. Insofern diskutieren wir hier heute auch nicht über klinische Daten, weil einfach schlichtweg keine vorliegen, sondern über eine ganz andere Fragestellung – Sie hatten es gerade angesprochen –, nämlich eine mögliche Übertragbarkeit des Zusatznutzens.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten ist entweder der Backbone TDF FTC oder der Backbone Abacavir (3TC) in Kombination mit Dolutegravir, Rilpivirin oder Efavirenz. Für Rilpivirin hat der G-BA im Jahr 2012 im Vergleich zu Efavirenz einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt, und dies sowohl für die Monosubstanz in Kombination mit unterschiedlichen Backbones als auch für das Kombinationspräparat mit TDF und FTC.

Nun ist Rilpivirin – meines Erachtens ist dies das Dilemma – einerseits in der Situation, heute ebenfalls Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu sein. Andererseits ist unserer Auffassung nach der Zusatznutzen gegen Efavirenz nach wie vor gültig. Insofern sind wir der Überzeugung, dass man diesen Zusatznutzen bei den nicht vorbehandelten Patienten – so hatten wir es ja auch im Dossier beschrieben – entsprechend hier übertragen kann. – Damit wären wir mit den Ausführungen von unserer Seite tatsächlich an dieser Stelle bereits fertig.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Eine Frage noch einmal zu dieser Argumentationslinie: In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie zum einen, dass Sie Efavirenz nicht mehr für eine relevante, zweckmäßige Vergleichstherapie halten. Gleichzeitig wollen Sie aber aus dem Vergleich von Rilpivirin zu Efavirenz einen Zusatznutzen ableiten. Das passt für mich nicht zusammen.

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

**Frau Dransfeld (Gilead):** Nein, wir wollen das nicht gleichzeitig, sondern entweder/oder. Es ist vollkommen klar: Entweder ist Efavirenz Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten; das ist derzeit der Fall, und deswegen ist in der derzeitigen Lage unserer Auffassung nach ein Zusatznutzen abzuleiten. Wenn entschieden wird, dass Efavirenz aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie herausfällt, ist selbstverständlich auch der Zusatznutzen hinfällig. Also, das ist nicht Und, sondern Entweder-Oder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Das kann nicht sein. – Okay, Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich darf vielleicht doch noch einmal diese Frage beleuchten. Wir haben bei den Erwachsenen Efavirenz, Rilpivirin und Dolutegravir, und wir haben bei den Kindern ausschließlich, bisher jedenfalls, Efavirenz. Da würden wir Sie gern noch einmal fragen, wie Sie das für die Gruppe der Jugendlichen und der Kinder beurteilen.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Es ist durchaus auffällig, dass die Festlegung bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche eben nur auf eine Kombination vorgenommen ist. Die Herausforderung in diesem Bereich, der ja nur wenige Patienten, 200 bis 300 Kinder in Deutschland, mit einer Indikation zur Behandlung ihrer meist konnatalen HIV-Infektion umfasst, ist erst einmal die Restriktion der Zulassung von bestimmten Medikamenten, und in der Realität fühlen sich die Behandler zunächst einmal verpflichtet, hierbei Medikamente mit der entsprechenden Zulassung einzusetzen. Vergleichsstudien von bestimmten Kombinationen mit unterschiedlicher Wirksamkeit oder Effektivität bei diesen Kollektiven sind sehr limitiert. Da gibt es also viele individuelle Entscheidungen.

Aus dem ersten Stand heraus ist diese Kombination, die als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt wurde, sicher mit der Zulassung übereinstimmend; aber es gibt eine Reihe von Alternativen, die bei den Kindern eingesetzt werden, zunehmend auch Integrase-Inhibitoren, zum Beispiel das Raltegravir, das schon seit einiger Zeit eine Zulassung in Bezug auf Kinder auch hinunter bis zu jüngeren

Kindern hat. Daher ist es schwierig nachzuvollziehen, warum hier eine solche eher restringiertere Festlegung gilt, obwohl der Behandlungsalltag eher von einer breiteren, wenn auch nicht so umfangreich evaluierten Perspektive lebt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Behrens. – Anmerkungen dazu? – Fragen dazu? – Keine mehr. Möchte jemand von den Fachgesellschaften oder von den anderen pharmazeutischen Unternehmern noch etwas dazu sagen? – Niemand. – Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder, Herr Wisskirchen? – Ja, dann Herr Müller.

**Herr Müller:** Auch wenn Sie nichts sagen möchten, würde ich doch noch einmal ganz explizit fragen, denn der Bundesausschuss hat ja für die therapienaiven Patienten die Alternative Efavirenz, Rilpivirin oder Dolutegravir aufgezeigt. Diese drei Substanzen sehen wir sämtlich als geeignet und auch als zweckmäßig für die Behandlung. Wie würden Sie diese drei Substanzen aus Ihrer Versorgungskennntnis einschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Behrens.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Wie der Blick in die Leitlinien zeigt, ist Efavirenz ein Medikament, das ausweislich großer Datenmengen auch einen gewissen Leidensdruck mit sich bringt. Wir wissen, dass dieses Medikament – das ist hier vielfach untersucht worden – eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen kann, so neurologische, psychiatrische Nebenwirkungen. Es gibt aus großen Querschnittsuntersuchungen auch Hinweise für eine höhere Rate oder die Gefahr einer Suizidalität unter dieser Medikation, vor allem von Patienten mit Depressionen in der Vorgeschichte.

Alle diese Aspekte sind sowohl im Rahmen der Erstellung der Leitlinien als auch im klinischen Alltag wichtige Faktoren für uns. Wir halten sie zum Teil eben auch für patientenrelevant. Deswegen rückt das Medikament in seiner Bedeutung sowohl in den Leitlinien als auch im klinischen Alltag nach hinten.

Ich denke, dass auch die Intention der Fachgesellschaft ist, Innovationen nach einer gewissen Zeit tatsächlich an einem adäquaten Standard zu messen, der sich über die Zeit eben auch verändert. Die HIV-Medizin ist dafür vielleicht ein gutes Beispiel. Deswegen ist sicherlich die Konstellation, wie sie hier besteht – das haben wir in unserer Stellungnahme auch versucht deutlich zu machen –, etwas schwierig für uns zu verstehen, aber auch nicht aufzulösen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ergänzung von Herrn Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Wir hatten in unserer Stellungnahme auch eine Studie erwähnt, die PROPHET-Studie, die wir zurzeit durchführen, um ein wenig den klinischen Alltag in Deutschland abzubilden: Was machen tatsächlich die Schwerpunktbehandler, wenn sie Patienten neu auf eine HIV-Therapie einstellen? Erste Daten dazu sind bereits veröffentlicht. Es geht um fast 450 Patienten. Da ist es tatsächlich so, dass das Efavirenz zu unter 3 Prozent eingesetzt wurde. Meines Erachtens spiegelt dies auch noch einmal ein Stück weit die Realität wider: Es ist in der Leitlinie als Firstline-Therapie nicht mehr empfohlen, es wird nicht eingesetzt und hat mittlerweile tatsächlich nur noch eine sehr eingeschränkte klinische Relevanz.

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

**Herr van Poppel:** Dazu habe ich noch eine Nachfrage; das betrifft dann die Neueinstellungen. Wie ist Ihrer Einschätzung nach die Situation, wenn man auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die heutzutage erfolgreich auf eine Kombination mit Efavirenz eingestellt sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Es sind zunehmend weniger Patienten, die tatsächlich auf einem solchen Regime sind; das muss man so deutlich sagen. Es gibt Patienten, die gut darauf laufen. Die Nebenwirkungen, die Professor Behrens gerade schon beschrieben hat, treten gehäuft auf, aber sicherlich nicht bei allen Patienten. Es gibt einige wenige, bei denen das gut geht.

Interessanterweise ist es so, dass Patienten sich auch ein Stückchen an die Nebenwirkungen gewöhnen. Man muss sich mitunter bemühen, wenn Patienten Jahre auf einem solchen Regime sind, solche Nebenwirkungen noch einmal abzufragen. Es ist mitunter so, dass dann, wenn man die Patienten auf ein anderes Therapieregime umstellt, sie dies tatsächlich als Erleichterung erfahren, sich also an Schlafstörungen gewöhnt haben, an Albträume gewöhnt haben und das plötzlich ein Stückchen zum Alltag gehört. Das ist immer wieder ein Thema, das wir dann auch mit den Patienten aufbringen. Aber es gibt Patienten, die gut laufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen oder Ergänzungen? – Keine. Wenn es keine Fragen mehr gibt, dann würde ich Ihnen einfach die Möglichkeit geben, noch drei, vier Sätzchen zu äußern. – Frau Dransfeld, bitte.

**Frau Dransfeld (Gilead):** Ich denke, ich kann es genauso kurz machen, wie die Anhörung war: Der Dreh- und Angelpunkt ist hier sicherlich Efavirenz. Unserer Auffassung nach sollte Efavirenz nicht mehr Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein, weil es einfach nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und damit dem vierten Kriterium in der Verfahrensordnung entspricht.

Wenn Efavirenz nach wie vor festgelegt ist und bleibt, dann ist unserer Auffassung nach ein Zusatznutzen für das Rilpivirin für die Population der nicht vorbehandelten Patienten abzuleiten. Wenn dies nicht der Fall sein sollte, dann wäre natürlich auch der Zusatznutzen hinfällig. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Für diejenigen, die nur für diese Anhörung gekommen sind, war es ein kurzes Gastspiel; eben hat es ja ein bisschen länger gedauert. Danke, dass Sie da waren. – Wir werden das jetzt zu würdigen und zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung geschlossen

Schluss der Anhörung: 11.10 Uhr