



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 29. Mai 2012
von 11.54 Uhr bis 13.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Herr Dr. Schlag

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH:**

Herr Dr. Noack
Herr Dr. Dr. Weigmann

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

Herr Dr. Walli
Herr Mair

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH (BMS):**

Frau Schäfer
Herr Nouvertné

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

Herr Dr. Fleischmann
Herr Dr. Mahlich

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

Frau Dabisch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz
Herr Burgardt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Aids-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

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

Herr Dr. Schewe

Beginn der Anhörung: 11.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zur mündlichen Anhörung zur Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil.

Ich möchte zunächst die Teilnehmer feststellen: von Gilead Sciences Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder, Herr Nowotsch und Herr Dr. Schlag; von Boehringer Ingelheim Herr Dr. Noack und Herr Dr. Dr. Weigmann; von ViiV Healthcare Herr Dr. Walli und Herr Mair; von Bristol-Myers Squibb Frau Schäfer und Herr Nouvertné; von Janssen-Cilag Herr Dr. Fleischmann und Herr Dr. Mahlich; vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios und für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Lietz und Herr Burgardt. Als weiteren Teilnehmer habe ich hier noch stehen Herrn Dr. Schewe von der Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. – Ich sehe noch einen weiteren Teilnehmer. Wer sind Sie?

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):

Ich bin Professor Behrens, der Vertreter der Deutschen Aids-Gesellschaft.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Professor Behrens, Entschuldigung, ja, Sie stehen hier. Gut, dann sind wir komplett und können beginnen.

Wir haben Ihnen eine Ablaufskizze zur Verfügung gestellt, mit der wir versuchen, die Anhörung etwas zu strukturieren, um nicht alles auf einmal anzuhören und dann gleichzeitig über alles zu diskutieren, sondern die relevanten Punkte hintereinander abzuhandeln. Sie haben zunächst natürlich die Möglichkeit, Ihre Darstellung so vorzutragen, wie Sie möchten. Es besteht also kein Zwang, es in dieser Form zu machen. – Herr Nowotsch, ich glaube, Sie sind derjenige, der als Erster redet. Ist das richtig?

Herr Nowotsch (Gilead Sciences):

Für uns beginnt Herr Kandlbinder.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Erst einmal vielen Dank für die freundliche Begrüßung. – Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind heute hier, um das Eviplera®-Dossier ins rechte Licht zu rücken. Vor diesem Hintergrund haben wir uns natürlich Gedanken gemacht, welche Punkte zur Darstellung essen-

ziell, elementar sind, und würden gerne Folgendes einbringen:

Den Punkt „Allgemeine Aspekte“ würden wir gerne nutzen, um hier erst einmal einen Gesamtüberblick zum Verfahren und zu unserem Dossier darzustellen.

Wir würden dann gerne ein paar Sätze zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen und darauf aufbauend dann den Zusatznutzen sowohl rechnerisch als auch klinisch ableiten. Der klinische Gesichtspunkt erscheint uns hier besonders relevant, um eben auch aufzuzeigen, warum dieser Zusatznutzen in der Praxis wichtig ist. Schließlich geht es hier um eine lebenslange Therapie, die gestaltet werden muss. Des Weiteren stellen wir Aspekte zum Thema Eintablettenregime vor. Das wäre ein weitergehender Punkt. Auch zu den Subgruppenanalysen würden wir gerne etwas sagen. Das war ja der Hauptgrund, um unser Dossier von der Bewertung auszuschließen.

Zu den Agendapunkten 4 „Anzahl der Patienten“ und 5 „Therapiekosten“ haben wir etwas vorbereitet, würden dies aber nur bei Bedarf vortragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wobei Sie davon ausgehen können, dass natürlich alles, was Sie schriftlich eingereicht haben, hier allen bekannt ist.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Genau davon gehen wir aus. Wir haben das so verstanden, dass wir hier heute nur noch Akzente setzen und eventuell neue Aspekte einbringen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wir kommen also zunächst zu Punkt 1:

Allgemeine Aspekte

Sie haben das Wort.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences):

Bei der heutigen mündlichen Anhörung geht es um die Vorstellung und Diskussion des Nutzens und Zusatznutzens des rilpivirinhaltigen Single Tablet Regimens Eviplera®. Eviplera® ist ein einmal täglich einzunehmendes, komplettes antiretrovirales Therapieregime zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml. Eviplera® besteht aus den drei Wirkstoffen Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir. Mit Eviplera® steht nicht vorbehandelten HIV-Patienten ein wirksames, gut verträgliches und einfach anzuwendendes Arzneimittel zur Verfügung, das Adhärenz weiter fördert und damit positiven Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte nimmt.

Ebenfalls heute beschäftigt sich der G-BA mit der Nutzenbewertung für Rilpivirin, das als Monopräparat mit unterschiedlichen HIV-Arzneimitteln als Sockeltherapie kombiniert wird. Pharmazeutischer Unternehmer für Rilpivirin ist die Firma Janssen. Beide Dossiers weisen Besonderheiten auf, die für das Eviplera®-Bewertungsverfahren und die heutige Anhörung von Bedeutung sein werden.

Gemäß Beratungsgespräch mit dem G-BA war als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eviplera® Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder in Kombination mit Abacavir/Lamivudin festgelegt. Dies galt übrigens auch für das von Janssen vorgelegte Dossier zu Rilpivirin als Monopräparat. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit als komplettes antiretrovirales Therapieregime bestehend aus drei Wirkstoffen definiert. Entsprechend der in Eviplera® enthaltenden Wirkstoffkombination hat Gilead das Dossier mit Bezug auf die Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir erstellt.

Gilead hatte am 15. Januar 2012 fristgerecht das Eviplera®-Nutzendossier vorgelegt, welches am 16. April durch das IQWiG aus formalen Gründen als unvollständig zurückgewiesen wurde. Ob Eviplera® einen Zusatznutzen hat, wurde daher durch das IQWiG weder geprüft noch bewertet. Der Vorwurf der Unvollständigkeit des Eviplera®-Dossiers beruht vermutlich auf einem bloßen Vergleich des Eviplera®-Nutzendossiers mit dem Rilpivirin-Nutzendossier der Firma Janssen. Der Unterschied im Datenpool und der Subgruppenanalyse in beiden Dossiers hat beim IQWiG vermutlich zu der Annahme geführt, dass das Eviplera®-Dossier qualitativ schlechter sei. Dabei blieb unberücksichtigt, dass sich Gilead im Eviplera®-Dossier richtigerweise entsprechend den G-BA-Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine der beiden zu wählenden Alternativen entschieden hat, nämlich Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir, und dies konsistent bei der Auswertung aller Studien beibehalten hat, indem die entsprechende Teilpopulation herangezogen wurde. Im Ergebnis reduzierte sich hierdurch der Datenpool im Vergleich zum Rilpivirin-Dossier von Janssen, und demzufolge unterschieden sich notwendigerweise die Datenpools zur Erstellung der beiden Dossiers. Das Eviplera®-Dossier war also anders, jedoch keineswegs unvollständig.

Diese Entscheidung war darüber hinaus auch in logischer Übereinstimmung mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Eviplera®; denn während Rilpivirin als Monopräparat bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden kann, ist bei Eviplera® die Therapie immer auf Rilpivirin mit der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovir beschränkt. Diese Sockelthe-

rapie entspricht ja auch genau der G-BA-Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der notwendigerweise unterschiedlichen Datenpools sind die Forderungen des IQWiG, insbesondere die nach dem Einschluss von Studien in den Datenpool oder auch nach der Durchführung von weiteren Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht oder Schweregrad, genau zu hinterfragen. Diese Aspekte stellen bekanntlich die Hauptkritikpunkte des IQWiG am Eviplera®-Dossier dar und haben im Ergebnis zu der ungerechtfertigten Feststellung der Unvollständigkeit geführt.

Im Folgenden werden wir Ihnen aufzeigen, dass und aus welchen Gründen das Eviplera®-Dossier vollständig war und den in Anspruch genommenen Zusatznutzen nachweist. Um dennoch den Forderungen des IQWiG nachzukommen, haben wir mit der Stellungnahme neu erstellte Auswertungen und damit neue Informationen eingereicht. Diese belegen und bestätigen die Richtigkeit unserer Vorgehensweise und auch die Aussagekraft des Ursprungsdossiers. Wir halten es daher für erforderlich, dass nunmehr auf Ebene des G-BA die sachgerechte Bewertung nachgeholt wird, da die Aufbereitung des Ursprungsdossiers den Vorgaben an die Dossier-Erstellung entsprach. Diese Vollständigkeit lässt sich im Übrigen auch anhand anderer Dossiers belegen; somit machen auch Gründe der Gleichbehandlung die inhaltliche Bewertung unseres Dossiers erforderlich.

Wie bereits gesagt, der Vorwurf der Nichtvollständigkeit des Eviplera®-Dossiers durch das IQWiG basiert im Wesentlichen auf zwei Kritikpunkten: zum einen auf der Nichteinbeziehung der Studie C204 in den Datenpool und zum anderen auf einer vom IQWiG als fehlend angesehenen Subgruppenanalyse.

Zum ersten Punkt, der Nichteinbeziehung der Studie C204 in den Datenpool: Die Forderung des IQWiG zur Einbeziehung der Studie C204 ist auf den ersten Blick nachvollziehbar. Fakt ist, dass von 182 randomisierten Patienten dieser Studie lediglich 25 der für Eviplera® bewertungsrelevanten Patientenpopulation entsprechen. Man hätte diese 25 Patienten also in die Metaanalyse einbeziehen können. Gileads Entscheidung zum Ausschluss der Studie C204 basiert auf zwei Aspekten: zum einen der fehlenden Stratifizierung nach Ausgangsviruslast und dem damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzial und zum anderen der geringen Patientenfallzahl. Die Fallzahl ist schlichtweg zu klein, um einen Einfluss auf die Ergebnisse und damit auf das Ausmaß und die Art des Zusatznutzens zu haben, beeinträchtigt aber die Aussagekraft der vorhandenen Ergebnisse durch das hohe Verzerrungspotenzial. Wir stellen dies später noch en détail dar.

Dass die Studie C204 kritisch zu betrachten ist, zeigt sich auch im Rilpivirin-Dossier. Obschon die

Studie eingeschlossen war, wurde sie an verschiedenen Stellen aufgrund des Verzerrungspotenzials herausgerechnet, beispielsweise in den Metaanalysen für virologisches Versagen, also zur Wirksamkeit, und für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie Hautausschlägen. Wir meinen deshalb, dass wir die Studie C204 zu Recht aus methodologischen Gründen von der Bewertung ausgeschlossen haben. Mit dem IQWiG sind wir darüber hinaus einer Meinung, dass die Studie C204 wegen der geringen Patientenzahl keine wesentliche Bedeutung für die Bewertung hat.

Zum zweiten Punkt, zur Nichtdurchführung von nach Auffassung des IQWiG relevanten Subgruppenanalysen. Dies ist der entscheidende Grund für das IQWiG, das Dossier als unvollständig zurückzuweisen. An späterer Stelle werden wir die statistischen Gründe beschreiben, die uns bewogen haben, keine weiteren Subgruppenanalysen durchzuführen. Wir werden später en détail hierzu berichten. An dieser Stelle ist uns wichtig, formale Punkte anzusprechen, die höchst relevant sind.

Bisher ist noch nie ein Dossier wegen Unvollständigkeit aufgrund fehlender Subgruppenanalysen von der Bewertung ausgeschlossen worden. Aus unserer Sicht hat das IQWiG damit eine Wertentscheidung getroffen, die es nicht treffen darf. Aufgabe des IQWiG ist es, ein wissenschaftliches Gutachten zu der Nutzenbewertung zu verfassen, um damit dem G-BA eine Beurteilungsgrundlage zu bieten. Es kann dabei das etwaige Fehlen von Subgruppenanalysen monieren. Die Entscheidung, ob dies eine Unvollständigkeit begründet, muss dann aber allein dem G-BA obliegen. Die Durchführung von Subgruppenanalysen wird weder in der Verfahrensordnung des G-BA noch in der Dossievorlage explizit gefordert. Subgruppenanalysen sollen durchgeführt werden, soweit diese als sinnvoll erscheinen. Wie bereits früher dargestellt, fokussierte das Eviplera®-Dossier in Analogie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits im Hauptteil auf den Daten der dritten Teil- bzw. Subpopulation, nämlich der Gruppe der Patienten mit der Kombination aus Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml. Subgruppenanalysen wurden also gemacht und berichtet.

Darüber hinaus ist auffällig, dass das IQWiG fehlende Subgruppenanalysen in anderen Dossiers nie massiv moniert hat. Auch in anderen Verfahren wurde der Verzicht auf Subgruppenanalysen nicht entsprechend begründet. Dies hat bisher nie zu einer Bewertung als unvollständig geführt. Als Beispiele seien hier die Nutzenbewertungen zu Pirfenidon, Belimumab und Retigabin genannt. Bei Pirfenidon schreibt das IQWiG in seinem Bericht, dass aufgrund nicht eingebrachter Subgruppenanalysen etwaige unterschiedliche Effekte in Subpopulationen

nicht vorliegen und deshalb nicht in die Nutzenbewertung eingehen.

Des Weiteren möchten wir anmerken, dass Gilead die durch die Verfahrensordnung eingeräumte Möglichkeit der formalen Prüfung der Vollständigkeit seines Dossiers in Anspruch genommen hatte. In der Checkliste zur formalen Vollständigkeit des Dossiers hat der G-BA im Prüfvermerk ausgeführt, dass im Bereich Methodik und Subgruppen der entsprechende Abschnitt textlich gefüllt sein sollte, und zwar mit den Worten – ich zitiere – „zum Beispiel: es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt“. Der G-BA hat nicht gefordert, dass dieser Hinweis zusätzlich begründet wird. Der konkrete Ausführungsvorschlag des G-BA zeigt zweierlei: Zum einen sind keineswegs stets und regelhaft Subgruppenanalysen im Hinblick auf das Geschlecht durchzuführen; denn sonst hätte der G-BA von vornherein den konkreten Ausführungshinweis nicht geben dürfen. Zum anderen muss der Verzicht auf Subgruppenanalysen nicht stets begründet werden; denn sonst hätte der G-BA in seinem Prüfvermerk verlangen müssen, neben dem oben zitierten Hinweis zusätzlich eine Begründung einzutragen.

Aus dem Aufgezeigten wird ersichtlich, dass die Auffassung des IQWiG zur verpflichtenden Vorlage von Subgruppenanalysen nicht zutreffen kann, weil die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse hier nicht zu erstellen und vorzulegen war. Darüber hinaus rechtfertigt ihr Fehlen auch nicht das Urteil, allein aus formalen Gründen einen Zusatznutzen verneinen zu können. Dies zeigen auch die Beispiele aus anderen Nutzenbewertungen.

Zusammenfassend möchten wir Folgendes festhalten: Das von Gilead eingereichte Dossier war vollständig und hat den formalen Anforderungen genügt. Es hätte vom IQWiG bewertet werden können und müssen. Eine Zurückweisung des Dossiers allein aus formalen Gründen, obwohl die geforderte Information nicht bewertungsrelevant ist, entspricht nicht dem Zweck des Nutzenbewertungsverfahrens. Zudem würde dies hier auch zu dem widersinnigen Ergebnis führen, dass für zwei rilpivirinhaltige Produkte grob unterschiedliche Nutzenbewertungen vorliegen. Wie sollte man dies Ärzten oder Patienten nachvollziehbar erklären?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Nowotsch. Sie haben zu den allgemeinen Aspekten vorgetragen.

Gibt es jetzt dazu vonseiten der anderen anzuhörenden Sachverständigen Anmerkungen? Juristische Ausführungen sind ja schon gemacht worden. – Ja, Herr Burgardt.

Herr Burgardt (BPI):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess. – Ich werde gleichwohl versuchen, die juristischen Ausführungen noch zu ergänzen.

Im Raum steht ja die Bewertung des Gilead-Dossiers durch das IQWiG als inhaltlich unvollständig. Sie können sich vorstellen, dass dem aus der Sicht des Verbandes eine große Bedeutung zukommt. Es ist ja eine allgemeine Frage, wann eine entsprechende Rechtsfolge getroffen werden kann, dass ein Dossier nicht bewertet werden kann und deshalb ein Zusatznutzen aus formalen Gründen als nicht gegeben erachtet wird.

Das IQWiG beanstandet, dass durch Gilead nach seinen Erkenntnissen relevante und in den Dossievorlagen grundsätzlich geforderte Subgruppenanalysen ohne Begründung nicht vorgelegt wurden. Diese Auffassung teilen wir nicht. Das Besondere hier ist, dass der Vorwurf des IQWiG, dass eine Subgruppenanalyse differenziert nach Geschlecht für den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ relevant sei, auf dem Dossier für das Rilpivirin-Monopräparat beruht, also auf einer Erkenntnis, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlag und auch nicht durch allgemein anerkannte Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft unterstützt wird.

Ich werde im Folgenden fünf Punkte nennen, die zeigen, weshalb man meiner Meinung nach hier nicht von einer Unvollständigkeit sprechen kann.

Der erste Punkt. Ich meine, dass die geforderte Subgruppenanalyse nicht relevant gewesen ist und dass das IQWiG auch nicht ausreichend begründet, warum sie hätte vorgelegt werden müssen. Die Dossiers für Edurant[®], also das Rilpivirin-Monopräparat, und für Eviplera[®], das hier zu beurteilende Kombinationspräparat, beruhen auf unterschiedlichen Datenpools, aber auf den gleichen Studien. Das hat das IQWiG nicht ausreichend reflektiert.

Auf der Gesamtstudienebene hat eine Untersuchung der Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht stattgefunden, ohne dass es Anhaltspunkte dafür gegeben hat, dass eine solche Effektmodifikation besteht. Das ist wichtig, weil es nach Anlage 2 der Verfahrensordnung zu Modul 4 im 5. Kapitel unter Nummer 4.2.5.5 heißt, dass Subgruppenanalysen nur vorzulegen sind, soweit sie sinnvoll sind oder wenn sie a priori geplant waren. Das ist auf der Ebene der hier relevanten Zulassungspopulation nicht der Fall gewesen. A priori geplant waren sie eh nicht, sie waren aber auch aus den beiden Gründen, die ich eben nannte, nicht sinnvoll. Auf der Gesamtstudienebene hatte man keinen Hinweis auf die Effektmodifikation, obwohl man diesen Aspekt untersucht hat. Auch nach den bisherigen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft war für den hier re-

levanten Endpunkt des virologischen Ansprechens überhaupt nicht zu erwarten, dass bei der antiretroviralen Medikation je nach dem Geschlecht eine Modifikation eintritt.

Ich denke daher, dass das Edurant[®]-Dossier, also das Dossier für das Rilpivirin-Monopräparat, als nachträgliche Erkenntnis – es war Gilead zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht bekannt – kein hinreichender Grund dafür ist, nun davon auszugehen, dass es sinnvoll gewesen wäre, die Analyse voll durchzuführen. Nur noch einmal zur Erklärung: Gilead und Janssen haben die Dossiers nicht zusammen erarbeitet, sondern jeweils getrennt voneinander. Daher hatte Gilead das Wissen nicht, dass Janssen eine entsprechende Untersuchung durchgeführt und diese ein anderes Ergebnis gezeigt hat. Die Subgruppenanalyse wäre also nicht sinnvoll gewesen, was sie laut Verfahrensordnung aber sein soll.

Der zweite Punkt. Die formale Vorprüfung durch den G-BA ist – das ist eben schon kurz erwähnt worden – durchgeführt worden. Dabei ist entsprechend der Checkliste zur formalen Vollständigkeit ein Prüfvermerk angebracht worden. Im Prüfvermerk ist darauf hingewiesen worden, dass ein entsprechender Hinweis fehlte – wörtlich –: „zum Beispiel: es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt“. Ich folgere daraus zweierlei.

Einmal, dass nicht stets und regelhaft Subgruppenanalysen im Hinblick auf das Geschlecht durchgeführt werden müssen; denn sonst hätte der G-BA ja nicht den Ausfüllungsvermerk gegeben, dass man zum Beispiel hineinschreibt: „es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt“. Wäre dies der Fall, hätte man das anders schreiben müssen.

Die zweite Schlussfolgerung daraus ist, dass der Verzicht darauf, Subgruppenanalysen durchzuführen, nicht begründet werden muss; denn sonst hätte der G-BA in seinem Prüfvermerk ja nicht nur darauf hingewiesen, dass man das Feld nicht ausgefüllt hat, sondern er hätte zusätzlich darauf hingewiesen, dass auch nicht begründet worden ist, warum keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde. Auch dieser Hinweis fehlte. Ich fühle mich daher durch die formalen Vorwürfe des G-BA in meiner Auffassung bestätigt, dass Gilead zu Recht darauf verzichtet hat und es auch nicht weiter begründen musste.

Der dritte Punkt. Ich bin der Auffassung, dass keine Unvollständigkeit im Rechtssinne vorliegt. Dass nicht jede Unvollständigkeit eine solche im Rechtssinne ist, liegt ja auf der Hand; sonst hätte man kein Stellungnahmeverfahren und kein Anhörungsverfahren, in dem wir uns ja heute befinden. Richtig ist, dass in § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V steht, dass ein unvollständiges Dossier keinen Zusatznutzen belegen kann. Aber diese Regelung hat ja keinen Sanktionscharakter nach dem Motto: Ich be-

komme eine Strafe, weil ich irgendetwas nicht getan habe. Vielmehr muss eine solche Regelung für den Fall getroffen werden, dass ein Dossier nicht bewertet werden kann. Die unvollständige Vorlage muss also wertungsmäßig einer Nichtvorlage entsprechen, damit diese Sanktion – so nenne ich es einmal – entsprechend ausgeführt wird. Dass der G-BA das in der Vergangenheit auch so gesehen hat, zeigen ja die Beispiele, die Gilead gerade zitiert hat: Sonstige Fälle der Nichtvorlage von Subgruppenanalysen haben nicht zu einer Verneinung des Zusatznutzens aus formalen Gründen geführt.

Selbst wenn man der These anhängt, dass etwas gefehlt hat, dann hätte sich das Fehlen ja auf den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ beschränkt. Alle anderen Endpunkte, die ja ebenfalls einen Zusatznutzen von Eviplera[®] belegen, hätte man ohne Weiteres bewerten können. Zumindest insoweit hätte eine Bewertung also durchgeführt werden können, und nur ein Endpunkt wäre möglicherweise nicht in der erforderlichen Schärfe bewertbar gewesen.

Mir ist auch wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass das Verfahrensrecht – wir reden ja bei den Modulen, die Anwendung finden, über verfahrensrechtliche Regelungen – nur eine dienende Funktion hat. Es geht letztlich darum, eine inhaltlich richtige Entscheidung zu gewährleisten, nicht aber darum, aus formalen Gründen eine inhaltliche Entscheidung zu vermeiden. Das wäre nach meiner Auffassung ein Missbrauch von verfahrensrechtlichen Regelungen und würde nicht dem Ziel des Verfahrens entsprechen.

Ferner meine ich, dass das Dossier allein schon deshalb nicht unvollständig sein kann, weil die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse zu keinem anderen Ergebnis führen würde und auch nicht geführt hat. Gilead hat diese ja nachträglich vorgelegt. Sie belegt, dass kein Anhaltspunkt hinsichtlich Effektivitätsmodifikation durch das Geschlecht besteht. Also das, was Gilead in diesem Punkt angenommen hat, hat sich tatsächlich als zutreffend erwiesen.

Ich bin auch der Auffassung, dass es in diesem Bewertungsverfahren zwangsläufig immer wieder Fälle geben wird, in denen das Dossier nicht alle Fragen klärt, ganz einfach deshalb, weil der G-BA und das IQWiG manche Fragen nicht hinreichend geklärt sehen und weil es Missverständnisse gibt. Aus diesem Grunde ist ja dieses Verfahren, das Stellungnahme- und Anhörungsverfahren, geschaffen worden; dort sollen Zweifel ausgeräumt werden. Das heißt, die verfahrensrechtlichen Regelungen dienen dazu, dass offene Fragen ausgeräumt werden und nicht zur Zurückweisung aus formalen Gründen führen. Ich finde, ein formaler Zurückweis in einem solchen Verfahren ist immer die frustrierendste Entscheidung. Wir sind daher der

Auffassung, dass das Dossier im Rechtssinne vollständig war. Offene Fragen kann es geben, aber das Stellungnahme- und Anhörungsverfahren dient dazu, diese zu klären.

Vierter Punkt. Gilead hat nachträglich neue Erkenntnisse und Unterlagen vorgelegt. Man kann sich jetzt darüber streiten, ob sie berücksichtigt werden müssen oder nicht. Man muss dazu sagen, dass die Diskussion hinsichtlich der Vorlage oder Nichtvorlage der Subgruppenanalyse anlässlich des Edurant[®]-Dossiers, also des Dossiers von Janssen-Cilag für das Rilpivirin-Monopräparat, entstanden ist. Dieses ist für Gilead eine neue Erkenntnis gewesen. Denn erst als das Dossier auf der G-BA-Homepage veröffentlicht wurde, ist es Gilead bewusst geworden, dass an dieser Stelle eine neue Tatsache im Raum stand, zu der man Stellung nehmen muss. Das ist dann auch im Stellungnahmeverfahren geschehen. Mir ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass für Gilead, bevor diese Information veröffentlicht war, kein Anlass bestand, eine Effektivitätsmodifikation hinsichtlich des Geschlechts zu vermuten. Aus den Gründen, die ich eben dargestellt habe, musste auch kein entsprechender Anlass bestehen.

Die nachträgliche Vorlage von Unterlagen ist keineswegs ausgeschlossen, auch wenn das Gesetz von unvollständigen Dossiers spricht. In § 4 Abs. 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – Sie, Herr Dr. Hess, werden das ja genauso gelesen haben wie ich – steht ganz klar, dass Unterlagen selbstverständlich nachgereicht werden können, wenn diese innerhalb der Frist zur Nutzenbewertung noch bewertet werden können.

Ziel des Gesamtverfahrens, über das wir hier heute reden – die Nutzenbewertung ist ja nur Teillakt; es soll ja in einem Erstattungsbeitragsverfahren enden –, ist es, zu fairen und sachgerechten Entscheidungen zu kommen. Genau diesem Zweck dienen die Dossievorlagen. Sie haben nicht die Aufgabe, formale Hürden als Selbstzweck zu errichten. Die Unterlagen und Erkenntnisse, die Gilead nachträglich vorgelegt hat, belegen, dass die Vorgehensweise bei der Dossiererstellung völlig in Ordnung war; denn die Ergebnisse ändern sich nicht. Damit wird bestätigt, dass die wissenschaftliche methodische Herangehensweise von Gilead angemessen und richtig war und dass das Ursprungsdossier die für die Bewertung relevanten Ergebnisse vollständig wiedergibt. Aus diesem Grunde sehe ich keinen Grund für eine Zurückweisung.

Ich meine vielmehr, dass die Vorgehensweise des IQWiG ein Fehlverständnis seiner eigenen Rolle zeigt. Aufgabe des IQWiG ist es ja – so steht es in der gesetzlichen Begründung –, ein wissenschaftliches Gutachten zu erstellen, das als Bewertungsgrundlage für den G-BA dienen soll, die Nutzenbewertung sachgerecht abschließen zu können. Des-

halb macht es wenig Sinn, wenn das IQWiG selbst darüber entscheidet, ob ein Dossier vollständig oder unvollständig ist. Wichtige Bewertungsfragen würden dem G-BA jetzt eigentlich in Form eines IQWiG-Gutachtens vorliegen. Das tun sie in diesem Fall aber nicht, sodass der G-BA dadurch natürlich auch eine umfassendere Bewertungsaufgabe hat, als es sonst der Fall wäre. Das zeigt mir sehr deutlich, dass das IQWiG selbst nicht über die Unvollständigkeit entscheiden, sondern seinen gesetzlichen Auftrag erfüllen sollte.

Der letzte und fünfte Punkt ist Gleichbehandlung. Ich sagte ja eben schon einmal, dass mir keine anderen Bewertungsverfahren bekannt sind, in denen eine fehlende Subgruppenanalyse dazu geführt hat, dass das Dossier aus formalen Gründen zurückgewiesen wurde, also formal kein Zusatznutzen bestätigt wurde.

Beim Punkt Gleichbehandlung spielt auch ein zweiter Aspekt eine Rolle. Auch ich glaube – Gilead hat dies gerade ausgeführt –, dass wir ein kaum vermittelbares Ergebnis hätten, wenn die Monotherapie positiv bewertet würde, also ein Zusatznutzen festgestellt, beim Eviplera®-Präparat, also der Kombination, hingegen kein Zusatznutzen festgestellt würde. Ich glaube, das würde für Verwirrung sorgen. Vor einigen Wochen stand in der *Deutschen Apotheker Zeitung* – dort gibt es eine Rubrik über neue Arzneimittel und auch über die Nutzenbewertung – sinngemäß die Überschrift: „Zusatznutzen nur für das Monopräparat“. Ich glaube, das versteht kein Mensch. Deshalb bin ich der Auffassung, dass die richtige Herangehensweise ist, die Erkenntnisse, die Gilead hier vorgelegt hat, die zu dem in Anspruch genommenen Zusatznutzen führen, insgesamt zu würdigen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Burgardt. Ich glaube, dass wir diese juristischen Aspekte damit ausdiskutiert haben. Sie müssen natürlich geprüft werden – das ist völlig klar –, aber dazu gebe ich jetzt keine Stellungnahme ab. Sie müssen noch einmal im Kreise unserer Juristen geprüft werden. Ich glaube, zu diesem Aspekt ist alles vorgetragen, sodass wir diese juristische Seite jetzt verlassen und uns der fachlichen Seite zuwenden sollten.

Es ist in der Tat so, dass Sie, da das IQWiG gar nicht in eine eigentliche Bewertung eingestiegen ist, jetzt Gelegenheit haben, hier aus Ihrer Sicht etwas zum Zusatznutzen auszuführen und anhand dessen, was Sie ergänzend vorgebracht haben, auch noch einmal darzulegen, warum Sie davon ausgehen, dass Ihr Produkt einen Zusatznutzen hat und welches Ausmaß dieser Zusatznutzen aus Ihrer Sicht hat.

Wir kommen also zu Punkt 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie

und zu Punkt 3:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Herr Kandlbinder, Sie beginnen wieder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Ich möchte gleich an dieser Stelle, sozusagen als gute Überleitung, feststellen: Wäre das Dossier bewertet worden, hätte das IQWiG zu der Feststellung kommen müssen, dass für Eviplera® ein Beleg für einen Zusatznutzen mit erheblichem Ausmaß vorliegt. Dies gilt sowohl auf Basis des eingereichten Dossiers als auch auf der Basis der nachträglich durchgeführten Analysen, die wir im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereicht haben.

Vor dem Hintergrund des Dargestellten möchten wir also hier in diesem Verfahren darum bitten, dass der G-BA diese ungerechtfertigte formale Zurückweisung heilt, indem er den Zusatznutzen von Eviplera® nunmehr im Stellungnahmeverfahren feststellt. Hierzu liegen wirklich alle Daten und Analysen in nachvollziehbar aufbereiteter Form vor. Es liegt sogar ein Nutzendossier zum Monopräparat vor, das auch Rückschlüsse auf einen Zusatznutzen von Eviplera® zulässt.

Wir möchten heute die Chance nutzen, die Unterschiede der beiden Dossiers verständlich herauszuarbeiten, aber gleichzeitig auch die Brücke zwischen beiden Produkten zu schlagen. Es darf aus unserer Sicht keinesfalls zu grob unterschiedlichen Bewertungen der beiden Produkte kommen, weil man das niemandem, weder Ärzten noch Patienten, verständlich machen könnte.

Ich würde jetzt gerne den Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ aufgreifen und ganz kurz dazu Stellung nehmen. Der Unterausschuss Arzneimittel hatte in unserem damaligen Beratungsgespräch Efavirenz in Kombination mit zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, kurz NRTI, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Vergleichs-NRTIs waren Emtricitabin plus Tenofovir oder Abacavir plus Lamivudin. Gilead ist der Festlegung des G-BA gefolgt und hat sich für Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir als Vergleichstherapie entschieden. Grundlage hierfür bildeten die Leitlinien, die Verordnungshäufigkeiten im Markt und der in den klinischen Studien der Phase III verwendete Komparator.

An dieser Stelle scheint uns folgende Anmerkung besonders wichtig: Die HIV-Infektion muss generell individualisiert behandelt werden. Grundlage der Therapieentscheidung sind virale Faktoren, dabei insbesondere Resistenzmutationen und substanzbezogene Aspekte wie Interaktionen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Von großer Bedeu-

tung sind jedoch auch patientenindividuelle Faktoren wie Krankheitsstatus, Komorbiditäten oder auch Lebensstil. Dabei kann nicht von methodologisch definierbaren Populationen ausgegangen werden, da die genannten Parameter beim Patienten individuell und beliebig kombiniert auftreten.

Alle wichtigen nationalen und internationalen Leitlinien, zum Beispiel die deutsch-österreichischen, die europäischen sowie die US-amerikanischen Leitlinien, tragen daher der Notwendigkeit einer individualisierten Therapie Rechnung und empfehlen verschiedene Kombinationen bzw. Wirkstoffe für die Initialtherapie. Insofern gibt es keine Kombination, die als alleinige Standardtherapie gelten kann. Selbst Efavirenz, der in Deutschland am häufigsten verordnete dritte Wirkstoffpartner, wird lediglich bei etwa 25 Prozent der Patienten verschrieben. Das sind Daten aus dem IMS PharmaScope 2012. Dessen ungeachtet haben wir die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Produkt Eviplera[®] vollumfänglich akzeptiert und unser Dossier darauf ausgerichtet. Vor diesem Hintergrund kommen wir nun zur Darstellung des Zusatznutzens.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Wir werden bei der Darstellung des Zusatznutzens von Eviplera[®] zunächst den auf Basis der *Allgemeinen Methoden 4.0* des IQWiG ermittelten patientenrelevanten Zusatznutzen darstellen und danach die klinische Relevanz dieses Zusatznutzens verdeutlichen. Die Analysen wurden ursprünglich auf Basis der bewertungsrelevanten Subpopulationen aus den Phase-III-Studien C209 und C215 sowie zusätzlich neu auch unter Einbeziehung der Phase-IIb-Studie C204 durchgeführt. Diese Metaanalysen, und zwar sowohl die ursprünglichen als auch die neuen, ergaben für Eviplera[®] insgesamt fünf Belege für patientenrelevante Zusatznutzen, die im Ausmaß als beträchtlich zu bezeichnen sind. Hinzu kommt ein Beleg, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Alle Zusatznutzen beruhen auf der besseren Verträglichkeit von Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir gegenüber der efavirenzhaltigen Vergleichstherapie. Im Folgenden werden die Zusatznutzen im Einzelnen dargestellt.

Insbesondere traten mittelschwere und schwere unerwünschte Ereignisse der Grade 3 und 4 unter Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir signifikant seltener auf. Das relative Risiko betrug 0,55; die obere Grenze des 95-prozentigen Konfidenzintervalls lag bei 0,84. Dies entspricht definitionsgemäß einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Darüber hinaus ergab sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus der signifikant geringeren Inzidenz von Hautausschlägen. Hier betrug das relative Risiko 0,36; die obere Grenze des 95-prozentigen Konfidenzintervalls lag bei 0,73. Auch Schwindel wurde unter Rilpivirin, Emtricitabin und

Tenofovir signifikant seltener berichtet. Das relative Risiko dazu betrug 0,39 mit einem oberen Wert für das 95-prozentige Konfidenzintervall von 0,56, sodass auch hier ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt.

Die unter Efavirenz häufig auftretenden und von daher besonders relevanten zentralnervösen Nebenwirkungen wurden auf verschiedenen Ebenen ausgewertet, zum Beispiel auf der System-Organ-Class-Ebene. Über Störungen im Nervensystem, also entsprechend definierte Nebenwirkungen, berichteten signifikant weniger Patienten. Mit einem relativen Risiko von 0,71 bei einem oberen KI-Wert von 0,86 lässt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten.

Zusätzlich zur Auswertung der SOC-Ebene für Störungen im Nervensystem wurden unerwünschte zentralnervöse Ereignisse von besonderem Interesse definiert und innerhalb eines neuropsychiatrischen, eines neurologischen und eines psychiatrischen Komplexes ausgewertet. Sowohl für die neuropsychiatrischen als auch für die neurologischen Nebenwirkungen ließ sich entsprechend der folgenden Werte jeweils ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. Die relativen Risiken lagen bei 0,67 für den neuropsychiatrischen Komplex und bei 0,58 für den neurologischen Komplex. Die entsprechenden oberen Werte für das Konfidenzintervall lagen bei 0,8 und 0,72.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt Herr Schlag.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Danke schön. – Nach Darstellung des rechnerischen Zusatznutzens ist es nach unserer Auffassung auch wichtig, den gefundenen Nutzen in einen klinischen Kontext zu bringen. Dies ist insbesondere der Tatsache geschuldet, dass die HIV-Therapie eine lebenslange Therapie darstellt. Hier können Vorteile in der Verträglichkeit eine große klinische Relevanz haben.

Mit der Einführung der HAART als Triplekombination im Jahr 1995 konnte die Replikation des HIV-Virus nachhaltig unterdrückt werden. Seither ist es das Ziel, die Persistenz der Therapien, insbesondere der Initialtherapien, zu steigern. Publikationen belegen jedoch, dass auch unter aktuellen Kombinationstherapien Therapiewechsel immer noch häufig sind. Luigia Elzi berichtete zum Beispiel aus der Schweizer HIV-Kohorte, dass in der Kalenderperiode 2005 bis 2008 in 47 Prozent der Fälle Unverträglichkeit der primäre Grund für eine Therapiemodifikation war, gefolgt von ärztlicher Entscheidung mit 23 Prozent und Patientenwunsch mit 17 Prozent.

Therapiewechsel aufgrund von Unverträglichkeiten sind aus ärztlicher und auch aus Patientensicht

höchst relevant. Einerseits bedeuten sie einen Mehraufwand für Arzt und Patient und damit mehr Kosten für die Krankenversicherung. Andererseits schränken sie die Therapieoptionen ein. Unerwünschte Ereignisse beeinflussen auch die Bereitschaft von Patienten, mit einer HIV-Therapie zu beginnen, sowie die Adhärenz unter einer laufenden Therapie. Valerie Stone befragte 299 vorbehandelte HIV-Patienten, welche Faktoren ihre Adhärenz am meisten beeinflussen. Neben Tablettenanzahl und Dosierungshäufigkeit wurden unerwünschte Ereignisse am häufigsten genannt. Diese Studie wurde 2004 publiziert. Dabei ist interessant, dass in etlichen Studien, so zum Beispiel von Wu, publiziert 2008, Elzi – diese Studie wurde schon erwähnt –, publiziert 2010, und Mocroft aus der EuroSIDA, publiziert 2005, ein höherer CD4-Wert bei Therapiebeginn mit einem höheren Risiko eines Therapiewechsels verbunden war. Die Autoren begründen dies mit der geringeren Bereitschaft von Patienten, bei subjektiv geringerem Krankheitserleben Unverträglichkeiten zu tolerieren. Eine bessere Verträglichkeit spielt daher heute eine wahrscheinlich noch größere Rolle, da die Leitlinien einen immer früheren Therapiebeginn empfehlen.

Bei einer von der HIV-Aktivistengruppe NAM 2009 durchgeführten Internetumfrage, an der fast 2.200 Patienten teilnahmen, gaben fast 80 Prozent der Teilnehmer an, dass sie vor einem Therapiestart starke Bedenken wegen unerwünschten Ereignissen hätten. Weitere 45 Prozent gaben Stigma als wichtige Sorge an. Stigma im Zusammenhang mit einer HIV-Therapie hängt wiederum mit äußerlich erkennbaren unerwünschten Ereignissen, aber auch mit der Tabletteneinnahme zusammen. Beides kann zu einer unfreiwilligen Bekanntgabe der HIV-Infektion führen.

Vor diesem Hintergrund ist die in Studien gezeigte bessere Verträglichkeit von Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir zu beurteilen. Die geringere Inzidenz mittelschwerer und schwerer unerwünschter Ereignisse, zentralnervöser unerwünschter Ereignisse sowie von Hautausschlägen werden zu weniger Therapiemodifikationen führen. In den Studien C209 und C215 war demgemäß die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen in den ersten 48 Wochen unter Efavirenz mit Emtricitabin/Tenofovir mit 8 Prozent signifikant höher als unter Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir mit 3 Prozent.

Bei der besseren Verträglichkeit ist nicht nur der rein medizinische Aspekt von Bedeutung, sondern in gleichem Ausmaß auch der psychologische. Ein Hautausschlag ist zum Beispiel ein äußerlich sichtbarer Effekt, der zu Fragen hinsichtlich der Ursachen und damit zur unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen kann. Dies ist besonders in der homosexuellen Community, die gut vernetzt und zum Thema HIV gut informiert ist, von hoher

Relevanz. Die geringere Inzidenz von Hautausschlägen unter Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir ist daher von hoher Patientenrelevanz. Unter Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir betrug in den Studien die Inzidenz 14 Prozent, während sie bei Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir nur 4 Prozent betrug.

Die geringere Inzidenz zentralnervöser unerwünschter Ereignisse unter Rilpivirin ist ebenfalls von hoher Patientenrelevanz. Die Befürchtungen auf ärztlicher Seite sind primär, dass Patienten eine efavirenzhaltige Therapie aufgrund der subjektiv belasteten Nebenwirkungen unkontrolliert abbrechen. Dabei ergeben sich das Risiko einer Resistenzentwicklung und nachfolgend ein Verlust von Therapieoptionen.

Weitere Bedenken ergeben sich aus der hohen und persistierenden Inzidenz von Schwindel unter Efavirenz. Dies stellt ein Risiko dar, besonders bei Personen, die beruflich Maschinen bedienen, Kraftfahrzeuge lenken oder anderweitig hochkonzentriert arbeiten müssen. Efavirenz wird auch bei Personen mit psychiatrischen Komorbiditäten in der Anamnese eher vermieden, da diese Personen ein größeres Risiko für schwere psychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen oder Psychosen zu besitzen scheinen.

Während die zentralnervösen Störungen von Efavirenz vermehrt in den ersten ein bis zwei Monaten nach Therapiebeginn auftreten, bleibt ihre Prävalenz auch danach höher als unter anderen Therapien. So berichtete zum Beispiel Fumaz 2005 im *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, JAIDS*, dass von den Patienten, die mindestens ein Jahr Efavirenz eingenommen hatten, noch immer 21 Prozent über Schwindel klagten, während dies unter einem proteaseinhibitorhaltigen Regime nur 5 Prozent waren. Laura Waters führte eine randomisierte Studie durch, in der Patienten mit subjektiv erlebten zentralnervösen unerwünschten Ereignissen unter einem stabilen efavirenzhaltigen Regime eingeschlossen wurden. Die mediale Therapiedauer dieser stabilen Efavirenz-Therapie betrug 21,4 Monate, also fast zwei Jahre. Nach Umstellung auf den NNRTI Etravirin im Rahmen dieser Studie bildeten sich die zentralnervösen unerwünschten Ereignisse wie Schlaflosigkeit und Nervosität signifikant zurück. Die Studie wurde 2011 in *AIDS* publiziert. In der klinischen Studie ACTG5097s war selbst nach 184 Wochen, also ungefähr dreieinhalb Jahren, unter Efavirenz die zentralnervöse Symptomatik höher ausgeprägt als vor Therapiebeginn mit Efavirenz.

Damit steht also einer großen Patientengruppe eine bedeutsame Therapieoption nicht zur Verfügung. In solchen Fällen wird bisher alternativ häufig eine Therapie mit einem geboosteten Proteaseinhibitor oder einem Integrase-Inhibitor verschrieben.

Beide Therapieoptionen sind mit deutlichen Mehrkosten verknüpft und können noch andere Nebenwirkungen aufweisen.

Wir stellen also fest, dass der rechnerische Zusatznutzen im Bereich der Nebenwirkungen klinisch von höchster Relevanz ist. – Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Schlag. Jetzt frage ich die anderen Geladenen, ob sie diese Ausführungen teilen oder vielleicht ergänzen wollen. Das ist ja der Kernpunkt. – Bitte schön, Herr Schewe.

Herr Dr. Schewe (dagnä):

Herr Dr. Hess! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal bedanke ich mich für die Einladung und möchte als Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter eine Stellungnahme abgeben.

Zunächst einmal begrüßen wir ausdrücklich, dass das IQWiG die Viruslast als Surrogatmarker für einen patientenrelevanten Outcome, nämlich Morbidität und Mortalität an Aids, akzeptiert hat. Ich finde, das ist ein ganz wichtiger Punkt. Denn heutzutage sind Studien mit klinischen Endpunkten im Bereich HIV eigentlich nicht mehr machbar und ethisch schwer vertretbar. Andererseits haben wir im Bereich HIV weiterhin einen klinischen Bedarf an neuen Substanzen und an Weiterentwicklungen, weil die bestehenden Substanzen eben doch ihre Schwächen haben.

Ebenfalls begrüßen wir, dass die Vermeidung eines Schadens ausdrücklich auch als relevanter Zusatznutzen definiert ist. Das halten wir für sehr wichtig. Die Therapien, die wir derzeit haben, sind so gut, dass wir in klassischen Studien, die über ein oder zwei Jahre laufen, Erfolgsquoten von 80 bis 90 Prozent haben. Das heißt, Unterschiede zwischen verschiedenen Therapien herauszuarbeiten ist über die biologische Effektivität kaum möglich, sondern geschieht, wie auch in diesem Fall, über das Auftreten von Nebenwirkungen.

Hierbei – das ist ja von Herrn Schlag schon sehr schön beschrieben worden – sind die zentralnervösen Nebenwirkungen von Efavirenz von großer Bedeutung. Jeder, der schon einmal einen Patienten gesprochen hat, der die Substanz Efavirenz genommen hat, kennt Berichte, dass der Patient sich nach der ersten Tablette wie durch den Wind, um es einmal lax auszudrücken, gefühlt hat. Diese Substanz stört die Schlafarchitektur; die REM-Phasen werden verkürzt. Sie verursacht einen Zustand, in dem die Patienten nicht wissen, ob sie wach sind oder schlafen. Das ist insbesondere zu Beginn der Therapie sehr ausgeprägt und levelt sich bei den meisten Patienten – ich würde mal sagen, bei 80 Prozent – in den ersten zwei Monaten auf ein

sehr geringes Niveau. Bei 20 Prozent der Patienten persistiert es jedoch über lange Zeit – die entsprechende Studie ist ja schon zitiert worden –, sodass wir bei diesen Patienten gezwungen sind, die Therapien zu wechseln. Ein erklecklicher Anteil an Patienten kommt also für die Efavirenztherapie nicht infrage, obwohl sie, so würde ich sagen, derzeit State of the Art ist und auch deswegen als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben wurde.

Zu den methodologischen Dingen möchte ich gar nicht Stellung nehmen; das ist auch nicht mein Spezialgebiet. Ich denke aber, dass hier in der Tat kein Unterschied in der Bewertung von Edurant® als Einzelsubstanz vs. Eviplera® bestehen sollte. Das ist letztlich nur methodologisch bedingt. In der Praxis spielt das keine Rolle. Im Gegenteil: Ich denke, in der Praxis wird überwiegend Eviplera® eingesetzt werden, weil Truvada® – das ist Tenofovir und Emtricitabin als Kombinationstablette – bei etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten in Deutschland aufgrund von Wirksamkeit und Verträglichkeit als Primärtherapie eingesetzt wird. Somit ist das Rilpivirin in der einen Tablette gleich der passende Partner.

Damit komme ich zum nächsten Punkt, der Convenience. Das ist sicherlich ein sehr weicher Marker für die Menschen, die mit harten Kosten rechnen. In der klinischen Praxis spielt dies aber eine sehr große Rolle. Kaum einer der Patienten heute kennt noch das Zeitalter von Aids. Unsere Patienten sind meist relativ jung; das durchschnittliche Diagnosealter von HIV in Deutschland liegt bei Mitte 30 bis 40. Das heißt, es gibt sehr viele junge Patienten, die kerngesund sind, die bei Diagnosestellung HIV oft überhaupt keine Beschwerden haben. Dennoch besteht aufgrund der Leitlinien eine Therapieindikation, wenn die Helferzellen bei 350 liegen, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Patienten in der Regel voll gesund sind. Zu diesem Zeitpunkt müssen wir diese Patienten zu einer Therapie mit möglichen Nebenwirkungen überreden. Das ist sehr schwer, wenn es sich um Substanzen handelt, die kompliziert einzunehmen sind oder entsprechende Nebenwirkungen haben. Wir brauchen also ganz dringend Therapie-Regime, die einfach einzunehmen und gut verträglich sind. Single Tablet Regimen wie Eviplera® spielen hier eine besondere Rolle. Wir haben ja schon eines: bei Atripla® ist die Vergleichstherapie in einer Tablette koformuliert. Eviplera® ist jetzt das zweite Single Tablet Regimen, das wir zur Verfügung haben.

Viele der Patienten haben erhebliche Ängste vor den Nebenwirkungen einer HIV-Therapie und vermeiden daher oft den Einstieg. Hier spielt es eben doch eine Rolle, ob es eine oder zwei oder drei Tabletten sind. Das ist wahrscheinlich in Studien schwer messbar. Man müsste entweder sehr große Patientenzahlen untersuchen oder, wie es im IQWiG-Dossier geschrieben wurde, eine Studie machen

aus Truvada[®], Emtricitabin plus Efavirenz getrennt vs. koformuliert. Das wird heute kaum ein Patient mitmachen.

Wir werden auch aktiv damit konfrontiert, dass wir ihnen eine möglichst einfache Therapie anbieten sollen. Ich habe das einmal für unsere Praxis und eine andere große Schwerpunktpraxis – zusammen betreuen wir etwa 3.500 Patienten – betrachtet. Wir haben momentan einen Anteil von 22 Prozent Atripla[®], das derzeit einzige Single Tablet Regimen. Ich kenne viele Patienten, die auf dieser Atripla[®]-Therapie bleiben wollen und auch Nebenwirkungen in Kauf nehmen, um nicht mehr Tabletten oder mehrfache Einnahmezeitpunkte am Tag zu haben. Dennoch sind Nebenwirkungen ein Grund, die Therapie nicht durchzuhalten. So kann man sich vorstellen, dass Patienten, die im Schichtdienst arbeiten, wenn sie Frühschicht haben, manchmal abends die Tablette nicht einnehmen, weil sie sonst am nächsten Morgen benommen sind und ihre Arbeit nicht richtig ausführen können.

Die Nichteinnahme von HIV-Medikamenten hat eine ganz andere Konsequenz als die Nichteinnahme eines Lipidsenkers oder vielleicht eines Antihypertensivums. Eine Nichteinnahme von HIV-Medikamenten führt nämlich zur Entstehung von Resistenzen. Die Studien zeigen, dass eine Einnahmefrequenz von 90 Prozent erforderlich ist, um dauerhaft eine wirksame HIV-Therapie zu haben. Diese Anforderung ist für junge gesunde Menschen extrem hoch. Wir wissen aus anderen Bereichen der Medizin, dass die durchschnittliche Adhärenz vielleicht bei 50 bis 60 Prozent liegt. Um eine hohe Adhärenz zu haben, brauchen wir einfach optimale Therapien; diese Therapien individualisieren wir in der Praxis.

Ich denke, dass der Wirkstoff Rilpivirin eine wichtige Ergänzung in unserem therapeutischen Schwerpunkt ist. Aus unserer Sicht, der klinischen Sicht, ist ein erheblicher Zusatznutzen vorhanden. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Schewe. Wer wünscht weiter das Wort? – Herr Professor Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):

Ich kann die Anmerkungen, die jetzt gemacht wurden, unterstützen, insbesondere im Hinblick auf den klinischen Aspekt und die Versorgung von HIV-Infizierten. Ich möchte zwei Dinge noch einmal betonen. Hier wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, die nach den Regeln der medizinischen Einschätzung absolut adäquat und eine der am umfangreichsten untersuchten ist. Das ist sicher ein Vorteil und unterstützt an sich auch die Urteilsfindung. Außerdem ist es, wie ich glaube, nach außen hin sehr schwer zu vermitteln, dass eine Ein-

zelsubstanz einen Zusatznutzen haben soll, die Kombinationstherapie allerdings nicht, auch wenn der Beurteilung leicht unterschiedliche Daten zugrunde liegen.

Ein Aspekt, den wir als Fachgesellschaft als wichtig einschätzen und der mir am Herzen liegt, ist der Aspekt der Effektmodifikation. Die Zulassungsstudien für die Medikamente, über die hier auch diskutiert werden, sind für eine Gesamtpopulation gepowert. Das Medikament oder die Substanz hat eine Zulassung für eine Subgruppe bekommen, für Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml, was eine Reduktion der Gesamtgruppe, der initialen Studienpopulation, darstellt. Hier erfolgt dann noch einmal die Subgruppenanalyse, die zu einer Verwässerung der statistischen Power und Aussagekraft führt. Da würden wir als Fachgesellschaft ohnehin etwas zurückhaltend sein. Seit vielen Jahren werden geschlechtsspezifische Untersuchungen im Bereich der HIV-Medizin durchgeführt. Mir sind keine Daten bekannt, die im Hinblick auf virologisches Ansprechen bei vergleichbarer Qualität der Studien Effektmodifikation gezeigt haben. So wäre ich ohnehin vorsichtiger bei der Einschätzung der Validität der Statistik in diesem Aspekt. – Danke schön.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Behrens. Wer wünscht noch das Wort vonseiten der Anzuhörenden? – Wenn das nicht der Fall ist, dann frage ich hier in die Runde: Haben Sie Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Habe ich im EPAR richtig gelesen, dass dort kein Unterschied nach Geschlecht festgestellt wurde?

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Wir haben auf Gesamtstudienoberfläche für die beiden Studien C209 und C215 einen Interaktionstest durchgeführt und geschaut, ob Geschlecht ein Effektmodifikator ist. Wenn man sozusagen den Standard des statistischen Signifikanzniveaus mit $p = 0,05$ oder kleiner anwendet, dann findet man tatsächlich keinen Effekt von Geschlecht. Bei Zugrundelegung der IQWiG-Methodologie, bei der ein höherer p-Wert auch als Hinweis gewertet werden kann, findet man einen schwachen Hinweis darauf.

Frau Bickel:

Ich spreche vom EPAR.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Meines Wissens ist im EPAR kein Effekt hinsichtlich des Geschlechts gesehen worden. Ich muss dazu sagen: Das ist bezogen auf die gesamte Studienpopulation durchgeführt worden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Sie haben jetzt sehr viel über Adhärenz bei den Patienten ausgeführt. Mich würde interessieren, welche Aussage es in Ihrer Studie zur Lebensqualität gibt; denn dem Konzept nach könnte man die Lebensqualität auch messen. Ich wollte fragen: Konkret zur Adhärenz haben Sie quasi in der Studie nichts abgefragt?

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Doch. Es wurde zur Lebensqualität abgefragt. Es hat auch Unterschiede zugunsten von Rilpivirin gegeben. Meines Wissens hat das Ergebnis aber nach der IQWiG-Methodologie nicht zu einem Zusatznutzen gereicht.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Ergänzend ist zu sagen, dass die Lebensqualität in der Studie C204 nicht abgefragt wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Kaiser

Herr Dr. Kaiser:

Sie haben ja zu diesen ganzen Dingen ausführlich Ausführungen gemacht. Ich denke, darüber muss im G-BA nicht noch einmal diskutiert werden. Nur eine Anmerkung zur Studie C204: Wenn das Ihre eindeutigen Begründungen waren, dann fragt man sich natürlich, warum Sie das nicht ins Dossier schreiben, sondern im Dossier so Dinge schreiben wie: „Das ist eine Phase-IIb-Studie“, „Das ist eine laufende Studie“. Es ist vielleicht eine Anregung für das nächste Dossier, so etwas nicht im Nachhinein zu sagen, sondern vorher klar zu beschreiben, warum aus Ihrer Sicht die Studie nicht relevant ist.

Zur Adhärenz. Gerade wurde gesagt, dass solche Studien, in denen man das untersuchen könnte, heutzutage eigentlich nicht mehr durchgeführt werden können, weil die Patienten das nicht wollen. Keine der Studien, die hier eingeschlossen worden sind, hat diese Fixkombination untersucht. Diese Studien laufen alle mit Nicht-Fixkombinationen. Hier werden sogar vier Tabletten gegeben, weil Double-Dummy-Studien durchgeführt werden. Also, die Behauptung, solche Studien könnten nicht durchgeführt werden, mit der Begründung, die Patienten würden sich in eine solche Studie nicht einschließen lassen, weil sie ein Single Tablet Regimen haben wollen, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen. Solche Studien könnte man durchführen, und es wäre auch sinnvoll, solche Studien durchzuführen.

Die Aussage, dass durch das Single Tablet Regimen ein besserer Effekt entsteht, ist erst einmal eine Behauptung, die, wie gesagt, untersucht wer-

den müsste. Man muss dabei immer bedenken, dass sich die Effekte durch eine andere Adhärenz ändern. Wenn die Tabletten regelmäßiger, häufiger eingenommen werden, dann kann das natürlich nicht nur auf das virologische Ansprechen eine Auswirkung haben, sondern es kann natürlich auch Auswirkungen auf die entstehenden Nebenwirkungen haben. Je mehr Tabletten man nimmt, umso mehr Nebenwirkungen können produziert werden. Das ist für eine Nutzen/Schaden-Abwägung sehr relevant.

Wenn einerseits behauptet wird, dass die Studien, die nicht mit der Fixkombination durchgeführt worden sind, eine Aussage zur Fixkombination treffen können, auch zu einem Vorteil der Fixkombination wegen weniger unerwünschten Ereignissen, und andererseits behauptet wird, dass man im Grunde genommen eine andere Adhärenz hat und mehr Tabletten eingenommen werden, dann beißt sich diese Argumentation. Also entweder sagt man, dass die Studien geeignet sind und eine Aussage darüber geben, was diese Fixkombination tatsächlich bringt, oder man sagt, dass man eigentlich andere Effekte hat, weil man eine andere Adhärenz hat. Aber dann muss man auch Studien mit diesem Fixkombinationspräparat durchführen und dann natürlich auch die unerwünschten Ereignisse mit dem Fixkombinationspräparat im Vergleich zu den losen Kombinationen entsprechend beschreiben. Ich denke, das ist ganz wichtig.

Ich möchte noch eine Anmerkung zum Fehlen von Subgruppenanalysen machen. Sie nennen als Beispiele vorherige drei Bewertungen.

Ich gehe davon aus, dass auch Ihnen die Gesetzgebung zu den Orphan Drugs bekannt ist, und ich gehe auch davon aus, dass Ihnen auch die Dossievorlagen bekannt sind. Dort ist beschrieben, dass für Orphan Drugs die Subgruppenanalysen eben gerade nicht ausgefüllt werden müssen, respektive die Kapitel 4.2 bis 4.3. Insofern kann an der Stelle keine Unvollständigkeit festgestellt werden.

Bei den beiden anderen Beispielen, die Sie genannt haben, sind andere zweckmäßige Vergleichstherapien durchgeführt worden. Dies ist also schlicht und einfach dort keine relevante Fragestellung gewesen, weil es nicht um formale, sondern inhaltliche Unvollständigkeit ging. Beim zweiten Beispiel besteht das Problem, wobei dies innerhalb des G-BA ja noch bewertet wird, dass die dort eingeschlossenen Studien eben gerade nicht die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht haben; darauf nimmt unsere Bewertung Bezug.

Insofern ist keines der drei Beispiele geeignet, um Inkonsistenz zu belegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Kaiser. – Wollen Sie darauf antworten? – Bitte, Herr Schlag.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Es ist tatsächlich so, dass es keine vergleichende Studie zwischen dem Single Tablet Regimen Evopletra[®] mit den Einzelkomponenten gibt. Der Hinweis, dass eine solche Studie durchführbar wäre, kann so nicht im Raum stehen gelassen werden. Für das IQWiG ist entscheidend, dass eine Studie randomisiert und doppelblind ist. Der Vorteil des Single Tablet Regimens ist, dass es eine einzelne Tablette ist, also eine einmal täglich einzunehmende Tablette. Ein Vergleich in einer randomisierten Doppelblindstudie würde genau diesen Effekt konterkarieren und so letztendlich den wesentlichen Effekt auflösen.

Ganz kurz zum besonderen Effekt von STR – wir werden hoffentlich noch Zeit haben, das darzustellen –: Einerseits es geht um die Steigerung der Adhärenz, andererseits hat es auch virologische Gründe, virologische Vorteile. Mit der Einnahme einer STR kann keine partielle Adhärenz, keine selektive Adhärenz vorliegen. Alle drei Substanzen werden gleichzeitig und regelmäßig eingenommen. Es kann nicht ein einzelner Wirkstoff ausgelassen werden, sei es, weil man die Einnahme vergessen hat, oder sei es, weil er mit Unverträglichkeiten assoziiert ist. Würde man das in einer Doppelblindstudie einführen, dann bestünde auch hier wieder die Möglichkeit, dass einzelne Tabletten nicht genommen werden, darunter könnte auch das Verumpräparat sein.

Zu den Nebenwirkungen. Es ist selbstverständlich so, dass in einer Studie STR vs. Komponenten die identen Wirkstoffe gegeben würden. Wir können daher nicht davon ausgehen, dass bei der Einnahme der Einzelkomponenten mehr Nebenwirkungen entstehen würden als beim Single Tablet Regimen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Sie gehen von einer falschen und für mich auch nicht nachvollziehbaren Grundannahme aus, nämlich davon, dass das IQWiG nur randomisierte doppelblinde Studien akzeptieren würde. Das ist schlicht und einfach falsch. Ich empfehle Ihnen, zum Beispiel die Würdigung der Stellungnahme zum Fixkombinationspräparat bei Asthma zu lesen. Selbstverständlich können Sie diese Fragestellung nicht in einer doppelblinden und dann auch noch Double-Dummy-Studie untersuchen, sondern Sie müssten es mit einer offenen Studie angehen, wenn Sie genau diesen Effekt untersuchen wollen. Es spricht also überhaupt nichts dagegen, diese Studie so durchzuführen.

Dann stellt sich natürlich auch die Frage: Sie haben bei einer gleichen Einnahmehäufigkeit von identen Substanzen – da gebe ich Ihnen völlig recht – natürlich keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich die Nebenwirkungen unterscheiden. Aber da haben Sie natürlich auch keinen Anhaltspunkt für Unterschiede in der Wirksamkeit. Die Frage ist doch, ob Sie beim Single Tablet Regimen höhere Adhärenz haben. Das bedeutet dann auch, dass die Tabletten häufiger eingenommen werden. So müssten und könnten Sie in einer offenen Studie auch untersuchen, ob es dadurch mehr Nebenwirkungen gibt, dass die Tabletten häufiger eingenommen werden.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Da gebe ich Ihnen recht. Wir haben auch Studiendaten, die auf dieses Thema eingehen. Diese wollen wir heute noch vorstellen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Dann würde ich sagen, tun Sie es.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Zum Vorteil der STRs muss man einige grundsätzliche Überlegungen anstellen. Patienten haben heute dank erfolgreicher Therapie eine deutlich gestiegene Lebenserwartung. In einer dänischen Studie, publiziert 2007, wurde die Lebenserwartung eines 25-jährigen HIV-Patienten ohne eine begleitende Hepatitis-C-Koinfektion mit 39 Jahren berechnet. Wir können davon ausgehen, dass die Lebenserwartung in den nächsten Jahren noch zunehmen wird. Die SMART-Studie, eine Studie, die den Effekt von Therapieunterbrechungen untersucht hat, publiziert 2006, konnte feststellen, dass HIV-Therapien ununterbrochen einzunehmen sind. Somit sind HIV-Patienten über Jahrzehnte unter einer antiretroviralen Therapie.

Eine möglichst lange Persistenz individueller Kombinationstherapien ist somit eine elementare Voraussetzung dafür, dass auch nach vielen Jahren noch ausreichend Therapieoptionen vorhanden sind. Die Persistenz von HIV-Therapien wird von vier wesentlichen Faktoren beeinflusst: der Verträglichkeit, wie schon eingangs festgestellt, der ärztlichen Entscheidung, dem Patientenwunsch und der Adhärenz. Dazu liegen ausreichend klinische Studien vor.

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir hat, wie bereits geschildert, eine signifikant bessere Verträglichkeit als Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir. Die Koformulierung als Single Tablet Regimen kann dazu beitragen, die Faktoren Patientenpräferenz, Adhärenz und Persistenz zu verbessern und somit auch das klinische Outcome langfristig positiv zu beeinflussen.

Wie der G-BA bereits selbst im Jahr 2004 im Rahmen des Bewertungsverfahrens zur Resistenztestung festgestellt hat, stellt die HIV-Erkrankung

insbesondere vor folgendem Hintergrund eine Besonderheit dar: Bereits geringe und kurzfristige Abweichungen bei der Tabletteneinnahme begünstigen die Entwicklung von Virusresistenzen und führen damit früher zum virologischen und schließlich zum immunologischen Therapieversagen. Dies hat sich trotz mittlerweile verbesserter therapeutischer Optionen noch nicht verändert. Dr. Schewe hat dazu schon Stellung genommen.

In den Studien C209 und C215 war das virologische Ansprechen unter Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir maßgeblich von der Adhärenz abhängig. So lag der Anteil der Studienteilnehmer mit virologischem Ansprechen in der Woche 48 bei 52 Prozent, wenn die Adhärenz gleich oder weniger als 90 Prozent betrug, bei 76 Prozent bei einem Adhärenzlevel zwischen 90 und 95 Prozent und bei 87 Prozent, wenn die Patienten zu mehr als 95 Prozent adhären waren.

Die bereits genannte Studie von Valerie Stone macht deutlich, dass Tablettenzahl und Dosierungsfrequenz die wichtigsten Faktoren für gute Adhärenz sind. Auf Basis der Patientenantworten stellten die Autoren damals fest, dass die ideale Therapie aus einem einmal täglich einzunehmenden Medikament besteht. Dies bestätigen auch Ergebnisse klinischer Studien. In der Studie GS 934 zum Beispiel, publiziert 2011, steigerte sich die von Patienten selbst berichtete Adhärenz von 95,6 Prozent auf 98 Prozent durch die Vereinfachung von zuerst drei auf zwei und schließlich auf eine Tablette, ohne dass dabei die Wirkstoffe verändert wurden. In der ADONE-Studie wurden Patienten von einer Therapie aus Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder Lamivudin/Tenofovir auf das STR Atripla® umgestellt, also die fixe Kombination aus Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir. Dabei verbesserte sich die Adhärenz signifikant von 93,8 Prozent auf 96,1 Prozent, publiziert 2010.

Wir haben heute gehört, dass schon geringfügige Veränderungen und Verbesserungen der Adhärenz einen wesentlichen Effekt haben. Auch die Studien C209 und C215 belegen dies. In einer weiteren Studie, der Studie 073 zu STR Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir, wurde zwar kein Effekt auf die Adhärenz gesehen, allerdings waren die Ausgangswerte mit 96 Prozent bereits in einem sehr hohen und optimalen Bereich. Die Studien von Hodder und Airoidi belegen zudem, dass STRs die Lebensqualität verbessern und von Patienten gegenüber anderen Therapieformen bevorzugt werden. Dabei zeigte Airoidi – das ist die ADONE-Studie –, dass die Lebensqualität die Adhärenz signifikant positiv beeinflusst. STR sind somit aus Patientensicht die ideale Darreichungsform und werden, wie Dr. Schewe schon gesagt hat, aktiv nachgefragt.

STRs sind auch aus virologischer Sicht eine optimale Formulierung, wie ich schon kurz dargestellt habe. Dass dies auch zu einer geringeren Resistenz in der Population führt, zeigte eine französische Studie, die heuer im Rahmen der CROI publiziert wurde. So fanden die Autoren, dass die Inzidenz von Resistenzen, die typischerweise unter einem versagenden Regime von Efavirenz mit Tenofovir und Emtricitabin oder Lamivudin auftreten, mit der Einführung des STR Atripla® in 2007 signifikant abnahm. Dieser Aspekt ist auch für die öffentliche Gesundheit von Relevanz, da dadurch die Möglichkeit einer Transmission von resistenten HIV-Stämmen reduziert wird.

Adhärenz und Patientenwunsch sind also wichtige Determinanten der Persistenz von HIV-Therapien, und beide Aspekte werden von STRs positiv beeinflusst. Eine 2011 in *AIDS Care* publizierte Studie untersuchte die Wirkung von STRs auf die Persistenz in einer Kohorte von fast 2.500 therapie-naiven Patienten, die zwischen 2003 und 2008 mit einer HIV-Therapie begannen. Die Autoren fanden, dass eine Therapie mit einem STR im Vergleich zu anderen Therapien mit einem signifikant niedrigeren Risiko eines Therapiewechsels assoziiert war. Das wurde in der Multivarianzanalyse festgestellt. STRs haben daher einen substanzunabhängigen Effekt. Dies wurde auch von der EMA im EPAR von Eviplera® wie folgt dargestellt: Rilpivirin wurde mit der Standard-NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovir als Fixdosiskombination koformuliert, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden soll. Diese Fixdosiskombination stellt aufgrund einer vereinfachten Dosierung einen signifikanten Vorteil für HIV-I-infizierte Patienten dar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Schlag. – Weitere Fragen oder Wortmeldungen unsererseits zu diesem Punkt? – Dann haben wir das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens hinreichend erörtert.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Dürfte ich noch eine kleine Anmerkung machen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Natürlich.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Meine Anmerkung zielt auf die Zusammenführung des Gesamtzusatznutzens. Wenn man das, was wir jetzt in der letzten halben Stunde besprochen haben, noch einmal zusammen betrachtet, dann haben wir fünfmal einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und einmal einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten können. Gewissermaßen haben wir aber einen erheblichen Zusatznutzen geclaimt. Also, wo kommt dieser zweite, der Teil „erheblich“ her? Das haben wir dem STR, dem Sin-

gle Tablet Regimen, zugeschrieben. Wir haben gesehen, dass sich auf Basis der IQWiG-Methodik hier zumindest ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergeben müsste, und vor diesem Hintergrund – es gibt ja keinen veröffentlichten Algorithmus, der es einem ermöglicht, eine Nutzensynthese aus Verträglichkeit und Formulierung ableiten zu können – haben wir dann einfach gesagt: Aufgrund dieser weitreichenden Nutzenbelege ist die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens bei diesem Produkt zu rechtfertigen. Das wäre aus unserer Sicht die Zusammenfassung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das heißt, Sie sagen: Für die einzelne Effekte, zum Beispiel seltenere Nebenwirkungen, haben wir jeweils beträchtlichen, einmal geringen Zusatznutzen, aber der Vorteil des Single Tablet Regimens macht daraus einen erheblichen Zusatznutzen.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Genau. Die wirkstoffbezogenen Belege würden zu einem beträchtlichen Zusatznutzen führen. Durch die Formulierung, die uns ja von dem Monopräparat unterscheidet, gehen wir jedoch eine Stufe höher. Es gibt dafür keinen Algorithmus. Wir haben es einfach gemacht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie haben es geltend gemacht, und wir müssen es prüfen. Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen unsererseits dazu? – Bitte, Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich bitte Sie, mir das mit der Viruslast, der Resistenzentwicklung und der Adhärenz zu erklären. Dem EPAR, also dem Zulassungsbericht, kann ich das alles, was Sie erzählt und gut vorgetragen haben, nicht entnehmen. Dem entnehme ich, dass die Kombination nicht besser ist als Kombinationen mit Efavirenz. Dem entnehme ich auch, dass fraglich ist, ob Adhärenz tatsächlich in dem Maße, wie Sie es hier beschrieben haben, gegeben ist. Gleichzeitig sehe ich im EPAR die Möglichkeit einer erhöhten Resistenz mit der Folge, dass weniger Kombinationsmöglichkeiten im Nachgang zur Verfügung stehen, beschrieben. Könnten Sie mir das bitte kurz erklären?

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Ich werde mich bemühen. – Es ist tatsächlich so, dass das virologische Ansprechen in dem für uns relevanten Stratum, nämlich Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml, zwischen Rilpivirin und Emtricitabin gleich war. Es ist korrekt, dass auf Gesamtstudienpopulationsebene numerisch ein höheres virologisches Versagen gesehen wurde. Dies wurde nur im Stratum mit der höheren Viruslast sichtbar.

Die europäische Zulassungsbehörde hat daher diese Einschränkung gemacht.

Im Stratum Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml lag die Inzidenz des virologischen Versagens bei Woche 48 unter Rilpivirin bei knapp über 4 Prozent und unter Efavirenz bei 2,3 Prozent. Das sind insgesamt sehr niedrige Zahlen. Also bestand hier kein Unterschied.

Die Daten zur Adhärenzabhängigkeit des virologischen Ansprechens habe ich vorhin schon dargestellt; das basiert auf den beiden genannten Studien C209 und C215, ist aber auch allgemeines Wissen in der HIV-Therapie. Da unterscheiden sich Efavirenz und Rilpivirin keinesfalls von anderen Therapien. Auch dieser Cut-off bei 95 Prozent, den wir hier wieder gesehen haben, konnte in vielen anderen Studien seit Beginn der HIV-Tripletherapie dargestellt werden.

Die Erkenntnisse zu dem möglicherweise höheren Risiko einer Resistenzentwicklung unter Rilpivirin sind für uns sehr wichtig und unterstreichen nochmals den Wert des Single Tablet Regimens. In den Studien C209 und C215 wurde aufgrund des Double-Dummy-Vergleichsdesigns zweimal täglich eine HIV-Therapie eingenommen. Nach Empfehlung des Protokolls sollte Rilpivirin in der Früh mit einer Mahlzeit genommen werden, Efavirenz oder das Placebo am Abend auf nüchternen Magen. Dazu gab es jeweils eine Sockeltherapie, sodass sich eine Therapie aus multiplen Tabletten, zweimal täglich einzunehmen, ergab, also mindestens drei Tabletten zweimal täglich. Das ist, wie wir aus anderen Studien wissen, ein Faktor, der sich negativ auf die Adhärenz auswirkt. Dass hier möglicherweise das Rilpivirin etwas benachteiligt war, kann angenommen werden. Die STR-Formulierung wirkt genau dem entgegen, indem eine einfache Therapie eingenommen werden kann und auch alle Substanzen gleichzeitig eingenommen werden müssen. Dadurch wird eine partielle Adhärenz vermieden. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Frau Dr. Nahnauer:

Danke, ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Herr Müller.

Herr Müller:

Ich habe das jetzt so verstanden, dass die Ergebnisse, die Sie vorgetragen haben, so berechnet wurden, dass Sie die Sockeltherapie mit Zidovudin/Lamivudin herausgerechnet haben. Können Sie vielleicht noch einmal sagen, wie sich diese Ergebnisse oder auch die Signifikanzniveaus Ihrer Einschätzung nach ändern würden oder welchen Einfluss es hätte, wenn man die Sockeltherapie – etwa 25 Prozent der Patienten in den Studien hatten

Zidovudin/Lamivudin bekommen – mitberechnen würde? Welchen Einfluss hätte das? Denn in der Gesamtstudienpopulation der Studien, die Sie gemacht haben, ist ja die Sockeltherapie mit drin. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Im Edurant[®]-Dossier, dem Rilpivirin-Dossier, findet sich zum Beispiel eine Metaanalyse-Auswertung für den Endpunkt „virologisches Versagen“. In der Studie C204 gab es einen statistisch signifikanten Vorteil von Efavirenz gegenüber Rilpivirin von 0,006. Dieser ging verloren, als die Studie C204 herausgerechnet wurde; es ging auf einen Wert von $p = 0,06$. Es hat also durchaus einen Einfluss.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Beantwortet?

Herr Müller:

Punktuell. Aber vielleicht noch einmal eine Gesamteinschätzung?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Die Studie kann man vielleicht nochmal zur Diskussion des Themas „geschlechtsspezifischer Unterschied“ heranziehen, der ja in dem Rilpivirin-Dossier gefunden wurde, in dem Eviplera[®]-Dossier nicht. Woran genau das liegt, kann man zum derzeitigen Zeitpunkt nur mutmaßen.

Zum einen wäre es möglich, dass es sich um ein statistisches Artefakt handelt, zumal es auf der Studienebene, die einfach eine deutlich größere Patientenpopulation umfasst, keinen Hinweis auf einen Unterschied gibt.

Zum anderen – jetzt komme ich zu dem Punkt mit Zidovudin/Lamivudin – könnte ein Adhärenzproblem aufgrund von Nebenwirkungen vorliegen, was die Studie in einer Art und Weise, zu der ich gleich komme, entsprechend beeinflusst hat. Es gibt eine ACTG-Studie, die PEARLS-Studie, veröffentlicht in 2011. In dieser Studie wurde Lamivudin/Zidovudin mit Emtricitabin/Tenofovir jeweils in Kombination mit Efavirenz verglichen. Dabei ergab sich eine vergleichbare virologische Wirksamkeit bei signifikanten Verträglichkeitsnachteilen für Lamivudin/Zidovudin. Das wurde insbesondere in der Gruppe der Frauen deutlich, also im weiblichen Arm.

In der Studie C204, um auf diesen Punkt zu kommen, lag der Frauenanteil bei etwa 33 Prozent und der Anteil der Patienten, die mit Lamivudin/Zidovudin behandelt wurden, lag bei 75 Prozent. Die anderen 25 Prozent wurden mit Emtricitabin/Tenofovir behandelt. Legt man in dieser Studie ähnliche Effekte zugrunde wie in der ACTG-Studie, die ich gerade zitiert habe, könnten die unterschiedlichen Zulassungspopulationen zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben, da die Studie bekannt-

ermaßen bei uns weniger eingeflossen ist als im Rilpivirin-Dossier.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

In diesem Zusammenhang muss man ein bisschen aufpassen, dass man nicht an der einen Stelle sagt: „Eigentlich ist die relevante Population die Zulassungspopulation“, und es an der anderen Stelle dann aber, sage ich mal, egal ist. Wenn man sagt, dass es tatsächlich die relevante Population ist – das kann ich für die Resistenzentwicklung vollkommen nachvollziehen, weil die Zulassung ja so ausgesprochen worden ist –, dann muss man natürlich konsequenterweise auch sagen, dass es auch die relevante Population für die Nutzenbewertung ist. Dann ist natürlich auch die Effektmodifikation nach Geschlecht ein relevantes Ergebnis. Es ist eben nicht so, dass das Ergebnis bei Ihnen überhaupt nicht sichtbar ist; das Ergebnis ist auf einem Signifikanzniveau unter 0,2 durchaus sichtbar.

Wenn man die Art und Weise dieser Tests kennt, weiß man, dass sie eine relativ geringe Power haben. Das sage ich auch als Antwort auf die Ausführungen von Herrn Behrens. Herr Behrens sagte: Wir sind damit eher zurückhaltend, weil das sowieso eine geringere Population ist und wir deswegen eher ein Powerproblem haben. Ja, gerade bei diesem Test, der eine geringere Power hat und anschlägt, sollte man nicht vorsichtig sein. Vielmehr ist das ja sogar ein zusätzliches Argument, dass hier tatsächlich etwas vorliegen kann. Ich würde das also mit diesen Argumenten nicht einfach vom Tisch wischen.

Noch einmal: Konsistenz in der Argumentation muss vorhanden sein. Man kann nicht das, was vermeintlich positiv erscheint, wegreden und sagen, das sei ja nicht die richtige Population, das müsse ja die Gesamtstudie sein, und zu dem, was negativ ist, sagen, dass man sich aber die Zulassungspopulation angucken muss. Also wenn, dann muss man eine richtige Nutzen/Schaden-Abwägung machen. In der Nutzenbewertung muss man sich die richtige Population anschauen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Schlag.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Ich verstehe nicht ganz Ihren Hinweis auf die Resistenz. Die Zahlen, die ich genannt habe, sind tatsächlich aus dem für uns auch bewertungsrelevantem Stratum Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ Kopien/ml und Emtricitabin/Tenofovir als Sockeltherapie.

Ich möchte noch eine Präzisierung einer früheren Aussage von mir zum EPAR machen. Ich sagte hier,

dass wir auf Gesamtstudienpopulationsebene einen Hinweis haben. Das ist nicht korrekt. Wir hatten hier mit einem p-Wert von 0,53 überhaupt keinen Hinweis auf einen Geschlechtseffekt, und das hatten ursprünglich wir zum Anlass genommen, hier keine weiteren Analysen durchzuführen; denn wir sind davon ausgegangen, dass es nicht sinnvoll wäre und keine weiteren Erkenntnisse zu erwarten sind. Auch zeigt, wie wir schon mehrfach gehört haben, die klinische Erfahrung, dass dies bis dato noch nie gesehen wurde.

Herr Dr. Kaiser:

Sie haben mich genau richtig verstanden, aber falsch interpretiert. Sie liegen völlig richtig, wenn Sie von den Resistenzen im richtigen Stratum sprechen – das kann ich absolut nachvollziehen –, aber dass Sie dann bei den Effektmifikationen nicht mehr vom richtigen Stratum sprechen, das kann ich nicht nachvollziehen. Sie sind da nicht konsistent in der Analyse.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Noch eine kleine Anmerkung hierzu. Man muss, glaube ich, sagen, dass die Dossiererstellung ein hochkomplexes Verfahren ist. Wir hatten an vielen Stellen tiefgängige lange Diskussionen, was denn jetzt wohl richtig oder falsch sei. An dieser Stelle nur noch einmal ganz kurz: Die Besonderheit an der Datensituation bei Eviplera® ist ja, dass die Indikation eingeschränkt worden ist auf die Population mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ Kopien/ml. Da war a priori keine Subgruppe definiert, und so kamen wir in diese Diskussionen und haben uns dann auf Basis der Daten, die uns vorlagen, so entschieden, wie wir uns entschieden haben. Man würde einige Dinge heute vielleicht etwas anders machen. Wir haben das jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgeholt; hierbei hat sich unser Vorgehen letztendlich auch bestätigt.

Vielleicht bietet es sich an diesem Punkt an, ganz kurz etwas zu den 96-Wochen-Daten zu sagen, die uns jetzt vollumfänglich vorliegen und auf deren Basis wir ebenfalls die gesamten Analysen durchgeführt haben. Wir sehen beispielsweise beim virologischen Ansprechen keinen Unterschied zwischen Eviplera® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und das auch unabhängig vom Geschlecht. Während wir ja noch bei den 48-Wochen-Daten einen schwachen Hinweis gefunden hatten, so hat sich dieser jetzt in den neuen, den 96-Wochen-Daten schlichtweg verflüchtigt. Als p-Wert haben wir hier 0,83. Insofern ist unsere Annahme praktisch fast richtig gewesen. Aber ich nehme Ihre Anmerkungen zur Kenntnis, und ich glaube, das lernende System betrifft auch uns. Wir werden in Zukunft bei anderen Dossiers sicherlich andere Entscheidungen treffen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich rufe die Punkte 4

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

und 5 auf:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es dazu Ausführungen, oder ist das unstrittig?

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Dazu liegt alles vor, und es hat sich dazu nichts Neues ergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Alle Daten liegen vor, und es hat sich nichts Neues ergeben. Vielen Dank.

Gibt es unsererseits dazu noch Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir, glaube ich, den Sachverhalt umfassend erörtert. Ich bedanke mich.

Es steht noch eine weitere Anhörung an, die Anhörung zur Rilpivirin-Monotherapie, wobei ich von Ihnen eine Entscheidung brauche. Die Firma Gilead hat sich nicht zu dieser zweiten Anhörung angemeldet, sie ist aber quasi als Konkurrent direkt davon betroffen. Ich würde sie gerne zu dieser Anhörung dazu bitten und gestatten, dass sie an dieser Anhörung teilnimmt, vielleicht mit etwas weniger Personen. – Gut, darüber besteht Einvernehmen.

(Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Vielen Dank für die Sonderregelung!)

Ich schließe diese Anhörung.

(Schluss der Anhörung: 13.22 Uhr)