

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Dolutegravir**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. August 2017  
von 10.00Uhr bis 10.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Beinhauer  
Frau Kaup

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

Herr Dr. König  
Herr Schwedler

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG**:

Frau Faßbender  
Frau Fischer

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

Herr Dr. Ingenhaag  
Frau Jansen  
Herr Dr. Walli  
Frau Zölch

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 (vfa)**:

Herr Schraishuhn  
Herr Dr. Werner

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind im frühen Nutzenbewertungsverfahren. Es betrifft den Wirkstoff Dolutegravir, hier ein neues Anwendungsgebiet, nämlich ganz konkret Kinder von sechs bis zwölf Jahren, die HIV haben.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni 2017. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG hat zum einen ViiV Healthcare, der pharmazeutische Unternehmer, Stellung genommen, zum anderen die Deutsche Aidsgesellschaft, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, als weitere pharmazeutische Hersteller AbbVie, Boehringer und GlaxoSmith Kline sowie vonseiten der Verbände der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit hier feststellen. Es müssten eigentlich folgende Personen hier sein, und ich rufe sie jetzt auf: Herr Dr. Ingenhaag von Viiv Healthcare – er ist da –, Frau Jansen, dann Herr Dr. Walli und Frau Zölch – jawohl. Weiter müssten da sein Frau Beinhauer und Frau Kaup von AbbVie – ja –, dann Herr Dr. König und Herr Schwedler von Boehringer – ja –, ferner Herr Professor Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft – er ist auch da, jawohl – und von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter Herr Dr. Christensen – er ist auch da, klar. Dann müssten Frau Faßbender und Frau Fischer von Glaxo anwesend sein – ja. Herr Schraishuhn vom vfa ist neu. Ich begrüße Sie zum ersten Mal. Sie werden ja öfter kommen, nehme ich an. Vom vfa ist auch Herr Dr. Werner da, heute mit Bart. Ist der neu?

(Heiterkeit)

– Ja, man kennt so seine Leute. – Der ist aber gut gewachsen; gut, alles klar. – So, jetzt mit oder ohne Bart: Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? Das dürfte nicht der Fall sein.

Dann kommt ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb jeweils, bevor Sie das Wort ergreifen, bitte Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft.

Unabhängig von den Punkten, die Sie ansprechen wollen, sollten wir uns heute natürlich schwerpunktmäßig mit der Frage beschäftigen, ob es die Möglichkeit eines Evidenztransfers des Zusatznutzens gibt, der ja bei Erwachsenen festgestellt worden ist. In diesem Zusammenhang sind die Fragen der Vergleichbarkeit der Erkrankung, der patientenrelevanten Endpunkte und der geeigneten Dosierung für die Kinder bedeutsam. Zu den Populationen aufgrund von Pharmakokinetikstudien und zur Übertragung des Zusatznutzens auf die Kinderpopulation ist ja im Zulassungsverfahren einiges gesagt worden. Das sind meines Erachtens sozusagen die Knackpunkte, über die wir uns zu unterhalten haben.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den für Sie wichtigen Fragen Stellung zu nehmen, und

dann würden wir in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer beginnt? – Herr Walli, bitte schön.

**Herr Dr. Walli (ViiV):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir die Gelegenheit des direkten Austausches mit Ihnen zur Nutzenbewertung von Tivicay für Kinder von sechs für zwölf Jahren haben. Für ViiV Healthcare – das wurde eben erwähnt – sind neben mir als Medizinischem Direktor Frau Zölch für den Bereich Biometrie und Statistik sowie Frau Jansen und Herr Ingenhaag für den Bereich Market Access anwesend.

Es handelt sich um die erste frühe Nutzenbewertung in der Indikation HIV in dieser Altersgruppe. Das heißt, wir betreten hier gemeinsam Neuland. Im Zentrum, wie Herr Professor Hecken ja schon ausgeführt hat, steht auch aus unserer Sicht die Frage, ob etwas gegen einen Evidenztransfer spricht und wie eine Operationalisierung aussehen sollte. Wir sind uns darüber im Klaren, dass für diese Population – in Deutschland reden wir über circa 100 Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren mit HIV-Infektion – nur sehr begrenzt direkte Evidenz für eine frühe Nutzenbewertung vorliegt. Konkret gibt es eine Studie, die Studie P1093, die ja auch im Dossier dargestellt wurde, und diese Studie hatte das primäre Ziel einer Dosisfindung sowie des Nachweises von Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern.

Wir begrüßen auch, dass es im Laufe der Zeit eine Weiterentwicklung des Verfahrens der Nutzenbewertung für solche Fälle gegeben hat, in denen es wie im vorliegenden Fall nur wenig direkte Evidenz gibt, sodass eben auch in solchen Fällen Evidenztransfers möglich sind. Zum einen ist hier die gesetzliche Regelung zu den PUMA-Produkten zu nennen, zum anderen aber auch der aktuelle Fall der frühen Nutzenbewertung von Vandetanib bei Kindern ab fünf Jahren mit medullärem Schilddrüsenkarzinom. Wir begrüßen es ebenfalls, dass das IQWiG den Ansatz eines Evidenztransfers wegen des Fehlens von direkt vergleichender Evidenz als nachvollziehbar eingestuft hat und sich auch intensiv mit der Operationalisierung auseinandergesetzt hat.

Die erstmalige Nutzenbewertung von Dolutegravir im Jahr 2014 resultierte in einem Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Patienten und für einen Teil der vorbehandelten erwachsenen Patienten. Seitdem hat sich der hohe Stellenwert von Dolutegravir für die Patientenversorgung durch weitere Studiendaten, aber auch durch die klinische Erfahrung von jetzt weltweit über 450.000 Patientenjahren klinischer Erfahrung bestätigt. Inzwischen hat sich in insgesamt fünf randomisierten klinischen Studien mit über 3.000 Patienten ein signifikant besseres therapeutisches Ansprechen auf Dolutegravir im Vergleich zu fünf verschiedenen leitlinienempfohlenen Substanzen gezeigt, und dies sowohl bei nicht vorbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten. In Deutschland hat sich zusätzlich in zwei großen nicht-interventionellen Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dolutegravir im klinischen Alltag bestätigt. Weiterhin wurde Dolutegravir inzwischen auch als zusätzliche Option der zVT für nicht vorbehandelte Patienten in einigen kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt.

Die möglichst frühzeitige und umfassende weltweite Versorgung von Patienten mit HIV-Infektion ist uns bei ViiV Healthcare sehr wichtig, und dies gilt insbesondere für Kinder, da es hier aufgrund eingeschränkter Therapieoptionen einen hohen medizinischen Bedarf gibt. ViiV ermöglicht durch Lizenzabkommen und Kooperationen in über 100 Ländern Kindern, die in Ländern mit weniger gutem Gesundheitssystem leben und somit 99 Prozent aller HIV-infizierten Kinder weltweit ausmachen, den Zugang zu einer Behandlung mit ViiV-Substanzen. Da uns ein möglichst rascher Zugang gerade von Kindern weltweit wichtig ist, haben wir auch schnellstmöglich den PIP für Dolutegravir umgesetzt und inzwischen die Zulassung für Dolutegravir in der EU, in den USA und in Kanada für Kinder von sechs bis zwölf Jahren erhalten; weitere Zulassungsverfahren laufen.

Aufgrund der eben erwähnten EU-Zulassung ist es auch möglich, dass jetzt Kinder von sechs bis zwölf Jahren in eine laufende Studie des größten europäischen pädiatrischen HIV-Netzwerkes, des PENTA-Netzwerkes, einbezogen werden können. In dieser vierarmigen randomisierten Studie wird

jetzt auch zusätzlich Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit des Präparates bei Kindern von sechs bis zwölf Jahren über 96 Wochen gewonnen werden können. Wir gehen davon aus, dass 2019 erste Daten zu dieser Altersgruppe vorliegen werden.

Zudem wurde Dolutegravir im April zusätzlich als bevorzugte Therapieoption für nicht vorbehandelte sechs- bis zwölfjährige Kinder in die US-Leitlinien zur pädiatrischen HIV-Therapie aufgenommen. Grundlage dafür war die bereits erwähnte Studie P1093, aber auch der Transfer von Evidenz zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und der hohen Resistenzbarriere aus den Studien bei Erwachsenen. Es ist uns deshalb auch wichtig, dass in Deutschland der Zusatznutzen von Dolutegravir von Kindern angemessen bewertet werden kann.

Nun zur Frage des Evidenztransfers, die sicherlich im Mittelpunkt dieses Nutzenbewertungsverfahrens stehen wird. Gemäß der relevanten EU-Verordnung aus dem Jahr 2006 sind grundsätzlich unnötige Prüfungen bei Kindern zu vermeiden. Außerdem ist die ICH-Richtlinie E11 anzuwenden; diese besagt, dass ein Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder immer dann möglich ist, wenn das Indikationsgebiet gleich ist und folgende drei Kriterien erfüllt sind: Erstens die Vergleichbarkeit der Erkrankung, zweitens die Vergleichbarkeit des Behandlungserfolges und drittens die pharmakologische Vergleichbarkeit der Dosierung und der Nachweis von Sicherheit und Verträglichkeit. Dies stellt sozusagen die grundsätzliche Brücke dar, um einen qualitativen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder vornehmen zu können, zumindest im regulatorischen Setting.

Zusätzlich ist es im Hinblick auf die Nutzenbewertung wichtig, dass es bei Erwachsenen Studiendaten gibt, die einerseits die relevanten Populationen der Kinder abdecken und andererseits im Vergleich zur zVT bei Kindern Evidenz liefern. Alle vier genannten Punkte sind aus unserer Sicht für Dolutegravir für Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren erfüllt. Dazu haben wir uns in der schriftlichen Stellungnahme ausführlich geäußert. Deshalb möchte ich abschließend nur in Kürze noch auf ein paar wesentliche Punkte eingehen.

Zum ersten Punkt, zur Vergleichbarkeit der Erkrankung: Es gibt zwar Unterschiede in der HIV-spezifischen Immunantwort zwischen Neugeborenen und Erwachsenen; aber es gibt keine Evidenz, die für einen relevanten Unterschied der allgemeinen Immunantwort von sechs- bis zwölfjährigen behandelten HIV-infizierten Kindern im Vergleich zu Erwachsenen und somit für Unterschiede des klinischen Verlaufes spricht. Auch im CHMP Assessment Report der vorliegenden Zulassungserweiterung wird dies nicht angezweifelt. Ebenso lässt sich aus deutschen und amerikanischen pädiatrischen Leitlinien eine solche Vergleichbarkeit ableiten, zumindest für Kinder, die älter als fünf Jahre sind.

Zum zweiten Punkt, zum vergleichbaren Behandlungsergebnis: Gemäß der EMA-Leitlinie zur Entwicklung von antiretroviralen Medikamenten ist grundsätzlich von einer vergleichbaren PK/PD-Beziehung bei Kindern und Erwachsenen auszugehen. Im CHMP Assessment Report wird aufgrund des Wirkmechanismus, nämlich der Hemmung der Integrase, das heißt eines viralen Enzyms, festgestellt, dass, basierend auf den Daten von Erwachsenen, von der Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern ausgegangen werden kann, da der dritte Punkt, auf den ich gleich komme, erfüllt ist.

Zu diesem dritten Punkt, zur pharmakologischen Vergleichbarkeit und Sicherheit: In der erwähnten Studie P1093 wurde nachgewiesen, dass die gewählten Dosierungen bei Kindern zwischen sechs und zwölf Jahren zu vergleichbaren Plasmaspiegeln wie bei Erwachsenen führen. Es wurde auch im CHMP Assessment Report eine insgesamt vergleichbare bzw. sogar bessere Verträglichkeit im Vergleich zu Komparatoren bei Erwachsenen festgestellt. Insbesondere wurden bei Kindern keine Nebenwirkungen beobachtet, die über diejenigen hinausgehen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Nachdem somit die Brücke für einen grundsätzlichen Evidenztransfer von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit gegeben ist, nun abschließend zur Frage, ob die Daten bei Erwachsenen die Populationen bei Kindern abdecken und ob die Operationalisierung der zVT erfüllt ist. Der überwiegende Anteil

der geschätzt 100 Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren in Deutschland mit HIV-Infektion ist vorbehandelt. Das liegt daran, dass die Diagnose in der Regel unmittelbar nach der Geburt gestellt wird und dass wiederum unmittelbar danach mit einer Therapie begonnen wird. Basierend auf der Zulassung für Dolutegravir bei Sechs- bis Zwölfjährigen gibt es im Gegensatz zu Erwachsenen lediglich eine Population von vorbehandelten Kindern, nämlich Kinder mit Vorbehandlung ohne das Vorliegen von Integrasehemmer-Resistenzen. Diese Population wird durch die SAILING-Studie, die bei Erwachsenen durchgeführt wurde, abgedeckt. Die Operationalisierung der zVT ist ebenfalls getroffen, da in SAILING zum Studienbeginn eine Individualisierung des Großteils der Therapie erfolgte und dann noch zusätzlich Dolutegravir oder Raltegravir, also ein Integrasehemmer, durch Randomisierung ergänzt wurde.

Zusammenfassend ist somit aus unserer Sicht ein qualitativer Evidenztransfer von Studiendaten der Studie SAILING bei Erwachsenen auf vorbehandelte Kinder möglich. Nur ein geringer Teil der geschätzt 100 betreffenden Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren in Deutschland ist nicht vorbehandelt, und die Population der nicht vorbehandelten Kinder und Erwachsenen ist vergleichbar, eben weil sie nicht vorbehandelt sind. In dieser Population ist der Vergleich von Dolutegravir mit anderen Hauptsubstanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also zum Beispiel der Vergleich von Dolutegravir mit Efavirenz, vorrangig. Für den Zweck der Nutzenbewertung bietet sich insbesondere der Evidenztransfer von den Studien SINGLE und SPRING-1 an, da Dolutegravir hier bei Erwachsenen im Vergleich zu Efavirenz verglichen wurde und dies bereits Gegenstand der Nutzenbewertung von Dolutegravir bei Erwachsenen war. Efavirenz war außerdem Bestandteil der zVT bei einigen anderen Nutzenbewertungsverfahren. Auch basierend auf einem Beratungsgespräch mit dem G-BA vor Erstellung des Dossiers haben wir uns daher dazu entschieden, die Darstellung der Daten auf den Vergleich von Dolutegravir zu Efavirenz bei nicht Vorbehandelten zu beschränken. Somit ist aus unserer Sicht ein qualitativer Evidenztransfer der Studiendaten von SINGLE und SPRING-1 bei Erwachsenen auf nicht vorbehandelte Kinder möglich.

Zusammenfassend spricht aus Sicht von ViiV Healthcare nichts gegen einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf sechs- bis zwölfjährige Kinder. Basierend auf der bereits erfolgten Nutzenbewertung von Dolutegravir bei Erwachsenen und der inzwischen vorliegenden Gesamtevidenz sehen wir für Dolutegravir bei Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aufgrund der begrenzten Datenlage bei Kindern ist eine Quantifizierung aus unserer Sicht nicht möglich. – Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit und freue mich schon auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Walli. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Walli, vielen Dank für die nochmalige ausführliche Argumentation. Sie haben noch einmal die Anforderungen dargestellt, die zum Beispiel nach der EMA-Guideline für einen Evidenztransfer notwendig erfüllt sein müssen. Meines Erachtens ist für die Nutzenbewertung ganz besonders wichtig, dass wir verstehen, ob der Behandlungserfolg, der bei Erwachsenen erzielt werden kann, auch auf Kinder übertragen werden kann; denn es geht uns hier ja weniger um pharmakokinetische Daten als tatsächlich um den Nutzen, den die Patienten haben. Deshalb würde ich das Kriterium des Behandlungserfolgs hier für besonders wichtig halten.

Um beurteilen zu können, ob ein Behandlungserfolg übertragbar ist, müssen wir aus meiner Sicht zwei Dinge wissen: Wir müssen zum einen wissen, wie der Behandlungserfolg bei Erwachsenen ist, und zwar im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die bei den Kindern gilt; denn ein Behandlungserfolg gegen jede beliebige Vergleichstherapie ist sicherlich nicht relevant. Vielmehr geht es ja um die Frage: Liegt ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinder vor?

Die zweite Frage, die wir uns dann stellen müssen, lautet: Haben wir Daten bei Kindern, die es uns ermöglichen, irgendwie zu beurteilen, ob wir diesen Behandlungserfolg von Erwachsenen auf Kinder übertragen müssen? Für die Nutzenbewertung heißt das also, wir brauchen einen Effekt bei Erwachsenen gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie der Kinder, und auf der Seite der Kinder brauchen wir irgendwelche Daten von Kindern, die uns ermöglichen, zu prüfen, ob dieser Erwachsenenereffekt irgendwas mit den Kindern zu tun hat.

Wenn wir vielleicht noch einmal auf die therapienaiven Kinder gehen, so liegen ja keine Daten zu therapienaiven Kinder vor; das haben Sie ja auch beschrieben. Aus meiner Sicht ist es deshalb nicht möglich, zu prüfen, ob dieser Effekt, den Sie bei therapienaiven Erwachsenen sehen, auf therapienaive Kinder zu übertragen ist. Sie haben keine Möglichkeit, die Populationen zu vergleichen oder irgendwie zu vergleichen, was zum Beispiel mit Dolutegravir bei der Behandlung von Kindern geschieht. Deshalb sehe ich für die therapienaiven Kinder da das Problem, dass wir die Übertragbarkeit gar nicht prüfen können.

Vielleicht noch zu den Daten, die Sie in der Stellungnahme zusätzlich zur Verfügung gestellt haben: Wir hatten ja in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass es eine weitere RCT bei Erwachsenen gegen die Kinder-zVT gibt, die FLAMINGO-Studie. Da haben Sie jetzt Daten nachgereicht; leider nur für den primären Endpunkt und nicht für alle weiteren Endpunkte. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Jansen.

**Frau Jansen (ViiV):** Es waren jetzt ein paar Fragen. Vielleicht fange ich von hinten an. Sie haben als Letztes nach den Daten der FLAMINGO-Studie gefragt. In unseren Augen liegt wirklich für die Vergleichbarkeit oder die Übertragbarkeit der Evidenz bei den Naiven der primäre Fokus auf der Hauptsubstanz, also auf dem Vergleich von Efavirenz zum Beispiel versus Dolutegravir. Im Beratungsgespräch wurde uns auch die Möglichkeit gegeben, uns gegenüber verschiedenen Therapien zu vergleichen. Wir haben uns daher dafür entschieden, uns hier auf Efavirenz zu konzentrieren, weil das eben, wie von Herrn Walli bereits erwähnt, in der Nutzenbewertung zu Tivicay ausführlich dargestellt und vor allen Dingen bewertet worden ist. Die FLAMINGO-Studie wurde vom G-BA noch nicht bewertet.

Zusätzlich haben wir eben gezeigt – das ist auch etwas, was der G-BA im Erwachsenenbereich festgelegt hat –, dass die Hintergrundtherapien komplett austauschbar und vergleichbar sind. Wir haben eben dann für den primären Endpunkt von FLAMINGO, weil uns das eben auch vorlag, hier noch einmal diese Auswertung gemacht oder das für das virologische Ansprechen aufgezeigt und haben damit eben auch noch einmal gezeigt, dass es hier keine Unterschiede auf Basis der Hintergrundtherapie gibt. – Dies vielleicht schon einmal zum ersten Punkt der FLAMINGO-Studie. – Haben Sie dazu jetzt direkt noch eine Rückfrage, oder sollen wir zunächst einmal die anderen Punkte beantworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Dazu habe ich jetzt keine Rückfrage mehr. Dann ist meine Frage einfach noch: Wie möchten Sie eine Übertragbarkeit bewerten, wenn Sie überhaupt keine Daten zu therapienaiven Kindern im Anwendungsgebiet haben?

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

**Herr Dr. Walli (ViiV):** Es ist richtig, es gibt keine Daten bei Kindern im nicht vorbehandelten Bereich. Wie erwähnt, kann man aber im Bereich von HIV davon ausgehen, dass die PK/PD-Beziehung grundsätzlich bei allen antiretroviralen Substanzen vergleichbar und somit von Erwachsenen auf Kinder übertragbar ist, was einfach damit zu tun hat, dass der Angriffspunkt ein virales Enzym ist. Insofern ist

diese grundsätzliche Übertragbarkeit gegeben. Diese Brücke wird ja dann auch für die Fragestellung geschlagen, ob man Evidenz von Erwachsenen auf Kinder übertragen kann, sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit.

Für regulatorische Zwecke: Die Daten, die wir zur Sicherheit bei vorbehandelten Kindern hatten, nicht komparativ in der Studie P1093, haben zumindest zu dem Schluss geführt, dass keine neuen Erkenntnisse im Hinblick auf Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, die über das hinausgehen, was man bereits bei den Erwachsenen weiß. Insofern ist aus unserer Sicht aus den genannten Gründen durchaus ein Weg da, die Möglichkeit gegeben, auch die Daten bei nicht vorbehandelten Erwachsenen auf die Kinder zu übertragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu, Frau Wieseler? – Dann würde ich auch gern die Praktiker einmal dazu fragen.

**Frau Dr. Wieseler:** Hier ging es erneut um therapienaive Kinder. Wie gesagt, diese Übertragbarkeit für die regulatorische Ebene ist das eine. Die andere Frage ist: Können wir tatsächlich Nutzen und potenziellen Schaden für therapienaive Kinder beschreiben, ohne Daten zu haben? Die Vulnerabilität von Kindern, was Nebenwirkungen angeht, ist sicherlich noch einmal eine andere als bei Erwachsenen. Deshalb würde ich das nicht so ohne Weiteres übertragen wollen.

Wenn wir uns auf die andere Fragestellung beziehen, die vorbehandelten Kinder, so sehen wir da in den Studien auch durchaus unterschiedliche Muster an Nebenwirkungen. Da haben Sie eine einarmige Studie bei Kindern. Wir haben ja auch in unserer Bewertung geschrieben, dass wir zum Beispiel bei den schweren UE, Grad 3 und 4, durchaus Unterschiede zwischen der Population der Erwachsenen und der der Kinder sehen. Insofern wäre diese Frage nach den fehlenden Daten zu therapienativen Kindern für mich nach wie vor offen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann frage ich, noch einmal anknüpfend an die vorher diskutierte Fragestellung, vielleicht Herrn Professor Behrens und Herrn Dr. Christensen, inwiefern Sie eine Möglichkeit sehen – die EMA hat ja auch gesagt, es ist eigentlich, einmal untechnisch gesagt, ein vergleichbares Krankheitsbild – ,damit eben jenseits des Fehlens von Daten bei den über Sechsjährigen doch zumindest von relativ identischen Effektrichtungen auszugehen. Würden Sie das, was Herr Walli gesagt hat, in dieser Form so bestätigen können, wollen, dürfen, oder sehen Sie da durchaus Differenzierungen? Das, was Frau Dr. Wieseler sagt, ist ja in der Tat bedenkenswert, gerade mit Blick auf die eine vorliegende einarmige Studie, bei der es bei den vorbehandelten Kindern bei den schweren unerwünschten Ereignissen nun doch gewisse Differenzen und Abweichungen von dem gegeben hat, was wir bei den Erwachsenen gesehen haben. – Herr Professor Behrens vielleicht.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Im Prinzip gilt bei den Kindern dasselbe wie bei den Erwachsenen: Das Ziel ist die Hemmung der Virusreplikation, das Absenken der Viruslast, wie wir es nennen, unter die Nachweisgrenze als Ausdruck des primären Therapieerfolges und damit auch die Aussicht auf ein anhaltendes Therapiewirken. Der zweite Aspekt und Surrogatmarker sind die Helferzellen; genauso ist die Viruslast ein Surrogatmarker. Im Prinzip erwarten wir bei den Kindern sekundär dann als weiteren Effekt einen Anstieg der Helferzellen, ausgehend von den jeweiligen Ausgangszahlen. Sie sind in ihren absoluten Werten bei Kindern auch manchmal jenseits des sechsten Lebensjahres anders als bei Erwachsenen. Aber im Prinzip geht es auch darum, hohe Helferzellzahlen zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Beide Surrogatmarker dienen uns also als Ausdruck des Therapieansprechens und auch der regelmäßigen Therapiekontrolle; denn diese Kinder werden ja auch regelmäßig weiter von Ärzten gesehen, und die Therapieüberwachung läuft genauso: Bleibt die Viruslast unter der Nachweisgrenze und bleiben die Helferzellen stabil? Daraus vorherzusagen, wie effektiv wir opportunistische Erkrankungen verhindern können, ist sicher ein Dilemma; da gibt es relativ wenige Daten. Aber



wir erwarten im Prinzip bei dieser lebenslangen Erkrankung und infolge der lebenslangen Therapie die gleichen Effekte wie bei den Erwachsenen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Was Helferzellen und Viruslast angeht, kann ich gar nichts Sinnvolles mehr hinzufügen. Das hat Herr Behrens schon sehr gut dargestellt. Dennoch würde ich noch einmal ein bisschen aus praktischer Sicht etwas zu der Problematik sagen.

Meines Erachtens unterscheiden sich Erwachsene einerseits und Kinder und Jugendliche andererseits schon dahin gehend, dass die Behandlungen bei Kindern und Jugendlichen insofern problematischer ist, als dass die Adhärenz eine ganz große Rolle spielt. Insofern sind wir natürlich sehr dankbar, wenn es eine Studie bei Kindern und Jugendlichen gibt, die hier auch präsentiert worden ist, in diesem Fall für Schulkinder – so muss man es ja sagen – zwischen sechs und zwölf Jahren mit Therapieversagen, die eine neue Therapieoption bekommen, hinsichtlich derer man tatsächlich sieht, dass die Viruslast wieder unter die Nachweisgrenze geht. Das ist ja das, was Herr Behrens gerade schon einmal als Surrogatmarker auch für den Therapieerfolg angesprochen hat. Das ist durchaus nicht ganz selbstverständlich und bedeutet für die Behandler von Schulkindern in diesem Fall sicherlich auch einen großen Therapiefortschritt.

Insofern ist natürlich die Diskussion, die ich hier auch verfolgen darf, ich will nicht sagen theoretisch, aber aus praktischer Sicht durchaus schwierig nachzuvollziehen. Wir haben bisher keine Daten zu therapienaiven Kindern und Jugendlichen gesehen; wir werden das auch in Zukunft nicht sehen. Insofern ist es ja eine ganz grundsätzliche Fragestellung, wie man mit dem Problem umgeht und inwieweit man eben genau diesen Datentransfer auch zulässt. Insofern glaube ich, dass die wesentlichen Punkte, die auch schon erwähnt worden sind, eben die Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit sind. Vielleicht kann man da auch noch einmal anführen, dass sicherlich das schwierigere therapeutische Unterfangen das ist, dass Sie jemanden im Therapieversagen abholen und die Viruslast, die ja wieder angestiegen ist, dann tatsächlich unter die Nachweisgrenze senken. Das ist bei therapienaiven Patienten prinzipiell erst einmal einfacher als bei Patienten, die irgendwie schon ein Therapieversagen haben. Insofern bewerten wir eben, wie wir es bereits in unserer Stellungnahme geschrieben haben, die Daten auch dahingehend.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Ausführungen eben von der Seite der Praktiker. – Ich habe noch eine Frage an die beiden Fachgesellschaften. Sie haben eben etwas über die Wirksamkeit gesagt, über eine mögliche Übertragbarkeit, Sie haben sich darüber ausgelassen, ob man sozusagen davon ausgehen könnte, dass therapienaive Kinder ähnlich ansprechen wie vorbehandelte, und Sie haben das auch begründet. Sie haben relativ wenig zu der Frage des Sicherheitsprofils bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen gesagt, meinetwegen auch bei Jugendlichen, was Frau Wieseler eben angesprochen hat. Könnten Sie vielleicht dazu noch ein bisschen was sagen?

In diesem Zusammenhang vielleicht auch eine Frage an den Unternehmer, bloß einmal als kleiner Hinweis: Es gibt ja bestimmte Risiken, die zumindest bei Kindern – bei Jugendlichen ist das vielleicht nicht mehr so relevant – in der Hauptwachstumsphase, in der sie sich ja befinden und die ja inzwischen etwas früher liegt, womöglich auftreten können, die man bei Erwachsenen nicht sieht, sprich zum Beispiel Verzögerungen im Wachstum oder Ähnliches. Planen Sie dazu noch Langzeitstudien oder Langzeit-Follow-Up-Studien bezüglich Safety, und wann wären da gegebenenfalls Ergebnisse zu erwarten, und was gucken Sie da an?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Fangen wir zunächst einmal mit dem pU zu der geplanten oder potenziell geplanten Studienlage an. – Herr Walli.

**Herr Dr. Walli (ViiV):** Ich hatte eingangs erwähnt, dass das europäische PENTA-Netzwerk, das größte pädiatrische Netzwerk für HIV in Europa, eine Untersuchung plant oder schon mit einer vierarmigen Studie bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Kindern begonnen hat, die über 96 Wochen laufen wird, bei der Dolutegravir jeweils mit Standardtherapien verglichen wird. Das wird uns noch zusätzliche Erkenntnisse bringen. Es ist nicht unsere Studie; wir unterstützen das Ganze finanziell. Wir erwarten, dass Daten dazu für die Altersklasse sechs bis zwölf Jahre im Jahr 2019 vorliegen könnten. Die Studie P1093 läuft weiter, da gibt es eine Nachbeobachtung. Aber das ist mit den eingangs erwähnten 23 Kindern natürlich ein begrenzter Datensatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann zu der Sicherheit.

(Frau Dr. Müller: Darf ich noch einmal kurz?)

– Ja, gern.

**Frau Dr. Müller:** Wann wären da Ergebnisse zu erwarten – zur PENTA-Studie hatten Sie jetzt gesagt, dass sie nicht von Ihnen durchgeführt wird, was ja aber nicht unbedingt ein Nachteil ist, 2019 –, bei Ihren eigenen Follow-up-Daten, sodass man zumindest einen Hinweis hätte, ob man vielleicht Signale sieht? Klar ist das begrenzt; wir wissen das. Wann würden wir da Ergebnisse erwarten können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Walli, bitte.

**Herr Dr. Walli (ViiV):** Auch die Studie P1093 ist keine Studie von ViiVHealthcare, sondern eine Studie des IMPAACT-Netzwerkes. Das ist ein unabhängiges internationales pädiatrisches Netzwerk, so ähnlich wie PENTA in Europa; auch da haben wir das Ganze finanziell unterstützt. Da ist eben die Schwierigkeit, wie auch dargelegt, dass wir nicht im Besitz aller Daten sind. Wir haben den Study Report mit den Woche-24-Daten vorliegen; das haben wir im Dossier dargestellt. Diese Studie ist, wie häufig bei den IMPAACT-Studien, in verschiedenen Alterskohorten durchgeführt worden. Das heißt, man arbeitet sich sozusagen von den älteren Kindern nach vorne zu immer jüngeren Kindern. Das IMPAACT-Netzwerk plant, die Alterskohorte sechs bis zwölf Jahre zusammen mit der nächsten Kohorte auszuwerten, zwei bis sechs Jahre, die jetzt schon in der Rekrutierung ist. Das heißt, Woche-48-Daten – Ich gucke gerade einmal nach rechts: Ende nächsten Jahres sollten da die Daten und die Abschlussanalyse vorliegen.

**Frau Dr. Müller:** Ende 2018?

**Herr Dr. Walli (ViiV):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann geht das Wort an die beiden Fachgesellschaften zur Frage der Sicherheit. Herr Christensen oder Herr Behrens, wer fängt an?

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich kann ja kurz anfangen. – Natürlich sind die Daten diesbezüglich von Erwachsenen auf Kinder nicht so einfach übertragbar, zumindest dann nicht, wenn keine Studien vorliegen. Nun gibt es ja eine Studie, die gemacht worden ist, und es gibt eben auch eine Gruppe von Kindern, durch die man entsprechend ein wenig den Vergleich zur Therapie hat, die ja vorher auch gelaufen ist. In Bezug darauf würden wir natürlich durchaus gerne sehen wollen, ob es da besondere Signale dafür gibt, dass da tatsächlich – insbesondere dann eben auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im eigentlichen Sinne – irgendwelche neuen Nebenwirkungen auftreten, die man vorher vielleicht nicht erwarten konnte. Das ist in diesem Fall sicherlich nicht passiert.

Die zweite Frage ist natürlich die, ob man dann noch Daten zum Beispiel aus einer Studie, in deren Rahmen vorbehandelte Patienten behandelt worden ist, auf naive Patienten übertragen kann. Aber ich glaube, das ist tatsächlich nicht ganz so schwierig. Ich kann mich nicht an irgendeine Studie erin-

nen, die dann bei naiven Patienten sehr viel mehr Nebenwirkungen gezeigt hat als bei Patienten nach einer Vorbehandlung. Ich würde es eher sogar andersherum erwarten. Denn wenn Sie vorbehandelte Patienten umstellen – in diesem Fall haben sie dann Dolutegravir und ein Optimized Backbone bekommen, also diejenigen Medikamente, die noch wirksam waren –, dann haben Sie natürlich generell erst einmal weniger Auswahl und werden Sie sich sicherlich auf die Resistenzen und eine mögliche Wirksamkeit konzentrieren und weniger nach potenziellen Nebenwirkungen auswählen können. Wenn Sie da nichts sehen – in diesem Fall war es ja wirklich so, dass keine Kinder bzw. Schulkinder aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschieden sind, sodass es keine größeren Signale für irgendetwas Unerwartetes gab –, dann ist das zumindest aus unserer Sicht schon einmal ein für die Sicherheit positives Signal.

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

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Ich möchte das vielleicht noch einmal kurz spezifizieren. Wir wissen aus anderen Bereichen und Therapeutika im HIV-Bereich, dass es manchmal Nebenwirkungen beispielsweise auf das Knochenwachstum oder die Knochendichte geben kann, bei einigen Medikamenten hämatotoxische Nebenwirkungen oder auch – ein Begriff, den wir in den letzten Jahren viel untersucht haben – mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga, weshalb wir eine Reihe dieser Medikamente auch nicht mehr in der Erwachsenenmedizin und nur noch begrenzt bei Kindern einsetzen. Aus diesem Bereich ist zumindest für das Dolutegravir bisher nichts auffällig geworden, sodass wir bei den Kindern etwas erwarten müssten. Langzeitdaten dazu müssten bei den Kindern natürlich erhoben werden; das ist eine besondere Situation.

Andere Nebenwirkungen, die in der Einschätzung und Wahrnehmung eher subjektiv sind, sind bei den Kindern natürlich durchaus auch zu erwarten. Man muss sich noch einmal vor Augen halten: Diese Kinder, zumindest in Deutschland, wissen meist nichts von ihrer HIV-Infektion, sind seit der Geburt infiziert, müssen regelmäßig ihre Medikamente einnehmen und werden genauso medizinisch überwacht wie Erwachsene, mit der gleichen Adhärenz. Bei diesen Kindern stehen manchmal natürlich Nebenwirkungen weit mehr im Vordergrund, aber genauso, wie häufig am Tag sie ein Medikament einnehmen müssen oder wie groß eine Tablette ist. Da wissen wir eigentlich bisher auch keine besonderen Auffälligkeiten; die sind eben genannt worden. Die Wahrnehmung von einigen subjektiven Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Unwohlsein ist natürlich bei Kindern schwer einzuschätzen und anders als bei Erwachsenen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber noch einmal ganz konkret: Bei Wachstum und Knochendichte, was Sie ja eben angesprochen hatten, sehen Sie – ich frage danach, weil das auch von Frau Müller angesprochen worden ist – gerade bei den Kindern in der Wachstumsphase keine besonderen Effekte?

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Da haben wir bisher keinen Hinweis auf irgendwelche Effekte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, die vergangenen 40 Minuten Revue passieren zu lassen, und dann müssen wir schauen, wie wir mit dieser Anhörung umgehen. – Herr Walli.

**Herr Dr. Walli (ViiV):** Vielen Dank, Herr Hecken, vielen Dank, sehr geehrte Damen und Herren! Ich kann nur noch einmal sagen: Zusammenfassend spricht für ViiV Healthcare nichts gegen einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf sechs- bis zwölfjährige Kinder. Basierend auf der Nutzenbewertung bei Erwachsenen sehen wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei den sechs- bis zwölfjährigen Kindern. Die Quantifizierung ist offensichtlich bei der begrenzten Evidenz, die wir haben, nicht machbar. – Wir bedanken uns für die heutige Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie da waren, und ganz herzlichen Dank auch für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das jetzt zu wägen haben und das, was eben besprochen worden ist, in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Ende der Anhörung: 10.40 Uhr