

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Darunavir Kombi

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2018
von 14.47 Uhr bis 15.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dräger
Herr Dr. Linden

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

Frau Dransfeld
Frau Dr. Heinzkill

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

Frau Dr. Kempkens
Herr Dr. Meyer-Bunsen
Herr Dr. Sindern
Frau Timtschenko

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Brüderl
Frau Dr. Steck

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

Frau Faßbender
Herr Dr. Lüftenegger

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

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.47 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a, Symtuza. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2017 ist die Basis für das heutige mündliche Anhörungsverfahren. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen Janssen-Cilag GmbH und zum anderen die dagnä, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ViiVHealthcare, Gilead Science, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Auch wenn es manchmal nervig ist, muss ich trotzdem die Anwesenheit feststellen, weil wir wiederum Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Kempkens, Herr Dr. Meyer-Bunsen, Herr Dr. Sindern und Frau Timtschenko da sein – jawohl –, dann für die dagnä Herr Dr. Christensen – er ist auch da, jawohl –, für Boehringer Herr Dräger und Herr Linden – ja –, weiter für Gilead Frau Dransfeld und Frau Heinzkill – ja –, für MSD Frau Brüderl und Frau Dr. Steck – ja –, für ViiVHealthcare Frau Faßbender und Herr Dr. Lüftenegger – ja – und für den vfa Frau Melchior und Herr Dr. Werner – immer noch, jawohl. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte Namen, entscheidendes Unternehmen oder Fachgesellschaft, bevor Sie sich äußern, und benutzen Sie das Mikrofon. Ich gebe dem pU selbstverständlich Gelegenheit zu einer zusammenfassenden Stellungnahme zu dem, was das IQWiG in seiner Dossierbewertung gesagt hat.

Mich würde dabei in der kommenden Stunde der Anhörung vor allen Dingen interessieren, wie die Schadensereignisse in der Versorgungsrealität eingeschätzt werden, die dazu geführt haben, dass hier in der Dossierbewertung über Anhaltspunkte für einen höheren Schaden diskutiert worden ist. In einigen Stellungnahmen wird darauf Bezug genommen, und dann setzt man sich damit auseinander. Welche positiven Effekte sehen Sie, die möglicherweise die erhöhte Nebenwirkungsrate aufwiegen könnten? Ferner würde mich interessieren, wieso in der Zulassungsstudie EMERALD die Lebensqualität nicht erhoben worden ist – das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer –, daneben natürlich auch alle anderen Themen, die aus Ihrer Sicht als Gegenstand der Diskussion in der kommenden Stunde angesprochen werden können und sollten. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich werde insbesondere auf die erste Frage, wie die Bewertung der beobachteten Kopfschmerzen hier vorzunehmen ist, ausführlich eingehen, nachdem ich eine Einleitung zu unserem Präparat gegeben haben werde. Doch bevor ich damit beginne, möchte ich zunächst meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen, die mich hier heute begleiten. Da ist zunächst Frau Dr. Özlem Kempkens, die für Fragen zu Methoden und durchgeführten Analysen im Dossier zur Verfügung steht, sowie Frau Valeria Timtschenko, die aus der Abteilung Marktzugang zusammen mit Frau Kempkens ebenfalls für die Erstellung des Dokuments verantwortlich ist. Weiter ist Herr Dr. Ulrich Meyer-Bunsen als wissenschaftlicher Fachleiter in der Medizinabteilung bei uns für die Indikation HIV zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen den Bereich Marktzugang.

Für uns ist das laufende Nutzenbewertungsverfahren das dritte in der Indikation HIV. In dieser Indikation hat Janssen schon lange geforscht, nicht zuletzt aufgrund des persönlichen Engagements un-

res Firmengründers Paul Janssen. Mit Rilpivirin, Etravirin und Darunavir hat Janssen führende Vertreter der Wirkstoffklassen der NNRTI und der Proteaseinhibitoren entwickelt. Unser Unternehmen forscht auch weiterhin in der Indikation HIV an neuen Therapien sowie an einem Impfstoff, für den gerade eine Phase-IIb-Studie gestartet wurde, um Wirksamkeit und Sicherheit der Prävention zu testen. Heute geht es erstmals in einer Nutzenbewertung um ein Therapieregime, in dem ein Proteaseinhibitor, das Darunavir, als dritter Kombinationspartner zu einer Sockeltherapie verwendet wird. Da in der Fixkombination neben Darunavir auch Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirafenamid enthalten sind, werde ich der Einfachheit halber den Handelsnamen Symtuza verwenden.

Symtuza schließt eine Lücke innerhalb der HIV-Therapien, da mit Symtuza nun für Protease-Inhibitor-basierte Regime erstmals auch ein Ein-Tabletten-Regime zur Verfügung steht. Warum durch Symtuza eine Lücke geschlossen wird, will ich kurz erläutern. Die Relevanz der Klasse der Proteaseinhibitoren oder kurz PI und insbesondere von Darunavir für die Versorgung ergibt sich direkt aus der Biologie des HI-Virus. Es zeichnet sich durch eine hohe Mutationsrate aus. Bei einer hohen Zahl an Viruskopien ohne eine gute Behandlung besteht ein großes Risiko, dass unter den genetisch abgewandelten Kopien resistente Quasispezies entstehen, was ein virologisches Versagen zur Folge haben kann.

Wirkstoffe und Wirkstoffklassen unterscheiden sich darin, wie viele Mutationen erforderlich sind, damit eine Quasispezies resistent gegen diese wird. Manche Wirkstoffe verlieren ihre Wirksamkeit bereits nach einer Mutation, andere erst nach mehreren Mutationen. Das heißt, sie haben eine hohe genetische Resistenzbarriere. Das Entwickeln von Resistenzen führt zu einem relevanten Verlust von Therapieoptionen. Die höchste genetische Resistenzbarriere besitzt die Substanzklasse der PI und hier insbesondere Darunavir, weshalb eine Darunavir-basierte Therapie für viele Patienten die erste Wahl in der initialen Therapie sowie bei einer Umstellung ist.

Aber es kommt nicht nur auf die Wahl der richtigen Substanzklasse an, wenn es darum geht, die Resistenzentwicklung über die gesamte Lebenszeit des Patienten zu vermeiden. Auch die regelmäßige Medikamenteneinnahme ist wichtig; hierzu leisten Ein-Tabletten-Regime ihren Beitrag: Sie vereinfachen das Therapieregime, senken die gefühlte Krankheitslast und erhöhen so die Therapietreue des Patienten. Das ist die beste Voraussetzung dafür, Resistenzbildung vorzubeugen. Eine große prospektive Versorgungsstudie in Deutschland hat gezeigt, dass bei gut 40 Prozent der Patienten, die von einem PI-haltigen Regime auf ein anderes umgestellt wurden, als Begründung die Vereinfachung der Therapie angegeben wurde, nicht virologisches Versagen oder Verträglichkeit. Das verdeutlicht die hohe Relevanz von Ein-Tabletten-Regimen in der täglichen Praxis.

Daher sehen wir in Symtuza eine Verbesserung der Versorgung, auch wenn wir im Dossier keinen Zusatznutzen abgeleitet haben. Das ist kein Widerspruch; denn realistischerweise müssen wir zur Kenntnis nehmen, dass in dem Studienprogramm, das primär der Zulassung einer fixen Wirkstoffkombination mit bekannten Substanzen dient, die Anforderungen der Verfahrensordnung an den Nachweis eines Zusatznutzens nicht erfüllt werden können.

Jetzt aber steht die Frage an, ob ein geringerer Zusatznutzen besteht. Damit komme ich zu dem Thema, das in der Nutzenbewertung des IQWiG besonders wichtig ist. Das betrifft die erste Frage, die Sie genannt haben: Welche Bedeutung haben die Nebenwirkungen, genau die beobachteten Kopfschmerzen, die in der EMERALD-Studie aufgetreten sind, für die Nutzenbewertung?

Folgendes sind zunächst die Fakten dazu: In der Nutzenbewertung hat das IQWiG einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß „gering“ für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ festgestellt. In dieser Systemorganklasse, im Weiteren kurz SOC, befinden sich 39 Preferred Terms. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme die vollständige Liste mit berechneten Effektschätzern

übermittelt. Nur die Kopfschmerzen treten dabei häufiger als in 5 Prozent der Fälle auf; die anderen Nebenwirkungen in dieser SOC liegen jeweils im Bereich von 1 Prozent. Einen signifikanten Unterschied gibt es nur bei den Kopfschmerzen, der zuungunsten von Symtuza ausfällt. Die Kopfschmerzen sind mit Grad 1 bis 2 mild bis moderat gewesen.

Aus unserer Sicht sind für die Einordnung dieser Nebenwirkung zwei Dinge wichtig: Erstens handelt es sich bei der EMERALD-Studie um eine offene Studie, was für die SOC Erkrankung des Nervensystems und die einzelnen Preferred Terms darunter mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden ist. Zweitens hat eine Umstellung nur im Symtuza-Arm stattgefunden. Da alle Patienten bei Studieneinschluss stabil auf ihre Medikation eingestellt sein mussten, fällt das Verzerrungspotenzial zuungunsten von Symtuza aus. In dieser Konstellation ist es erwartbar, wenn Ereignisse, die einer subjektiven Wahrnehmung unterliegen können, im Symtuza-Arm häufiger berichtet werden. Wir sehen keinen signifikanten Nachteil der Kopfschmerzen in verblindeten kontrollierten Studien mit Symtuza und der freien Kombination mit Darunavir. Das macht die Annahme plausibel, dass in der EMERALD-Studie eine systematische Verzerrung zuungunsten von Symtuza vorliegt.

Weitere Analysen der Daten der EMERALD-Studie haben zudem ergeben, dass sich der Unterschied bezüglich der Kopfschmerzen in den ersten zehn Wochen zeigt. Danach ist die Häufigkeit von Kopfschmerzen in beiden Armen gleich. Das ist konsistent mit der Annahme, dass hier eine systematische Verzerrung vorliegt. Es ist uns besonders wichtig, festzuhalten, dass aus unserer Sicht die in der EMERALD-Studie beobachteten Kopfschmerzen keinen Grund darstellen, in der Gesamtbetrachtung von einem geringeren Nutzen von Symtuza auszugehen. – Damit beende ich meine einleitenden Worte. Wir stehen für Ihre Fragen bereit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die erste Frage von mir geht an Herrn Christensen. Sie haben mit Ihrer Stellungnahme sehr nett begonnen und haben gesagt, die unter formalen Aspekten richtige Nutzenbewertung – da hatten wir uns schon gefreut – sei klinisch fragwürdig, womit es dann unerfreulicher wurde; aber ich will das jetzt nicht scherzhaft diskutieren. Anschließend gehen Sie auf die Kopfschmerzproblematik ein und sagen, einerseits sind beherrschbare Kopfschmerzen vorhanden, aber andererseits vermögen diese höheren Raten von Kopfschmerzen die Vorteile, nämlich die Bereicherung des Spektrums vorhandener Fixkombinationen, die damit verbundene erhöhte Adhärenz und Gott weiß was, nicht aufzuwiegen. Sie sehen insbesondere die Vermeidung einer Resistenzentwicklung als langfristig vorrangiges Ziel einer solchen Behandlung an und sagen, die hier gegebene erhöhte Adhärenz durch erleichterte Einnahme und nur minimale Resistenzentwicklung seien Vorteile, die man schlicht und ergreifend den Kopfschmerzen gegenüberstellen müsse, sodass Sie sagen, das geht am Ende pari pari aus, um das einmal ganz platt auszudrücken. Vielleicht können Sie zwei, drei Takte dazu sagen, bevor Herr Kaiser dann sicherlich insistieren wird.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Danke für den Hinweis. Interessanterweise war übrigens unsere Stellungnahme, die Sie bekommen haben – das ist auch noch nicht passiert –, tatsächlich nicht einmal die endgültige Stellungnahme; vielmehr haben Sie aufgrund eines Sekretariatsfehlers einen Vorläufer bekommen. Aber das, was wir dort geschrieben haben, will ich natürlich gerne bestätigen; da haben wir selbstverständlich nichts Falsches geschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wäre die endgültige denn freundlicher oder böser gewesen?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Der erste Teil ist gleich, der zweite Teil ist tatsächlich vom Wortlaut sogar noch ein kleines bisschen entschärft, also etwas geglättet, möchte ich einmal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ah ja.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Aber ich sage es noch einmal: Inhaltlich läuft es natürlich auf das Gleiche hinaus.

Generell stellt man Folgendes fest: Wenn man Medikamente im HIV-Bereich umstellt und wechselt, ist es nicht ganz ungewöhnlich, dass Patienten in den ersten vier Wochen wie auch immer geartete Nebenwirkungen bekommen. Zumindest diejenigen, die regelmäßig an den Veranstaltungen hier teilnehmen, werden sich vielleicht noch erinnern können, dass wir dies auch für ein anderes HIV-Präparat kennen, wobei wir in diesem Umstellungssetting interessanterweise über die gleichen Kopfschmerzen diskutiert haben. Da ging es noch um geschlechtsspezifische Unterschiede, was es vielleicht noch einmal etwas unwahrscheinlicher macht, dass das Ganze tatsächlich klinisch eine Relevanz hat. Wie gesagt, das gilt meines Erachtens für fast alle Medikamente, wenn man irgendwie umstellt.

Darauf bereiten wir die Patienten tatsächlich auch vor. Es ist also etwas, was die Patienten in einer solchen Umstellungssituation gesagt bekommen, dass man vielleicht in den ersten vier Wochen genau mit solchen Effekten irgendwie rechnen muss.

Die zweite Frage ist natürlich: Wie klinisch relevant ist das, wie oft führt das dann zum Abbruch? Da können Sie sich auch vorstellen, dass dieser Wechsel dann oft nicht erfolgreich ist und wieder auf ein altes Präparat oder eben ein anderes Präparat gewechselt werden muss. Das ist sicherlich nicht der Fall. Es treten eher milde Symptome auf, die nach unserer Erfahrung in den seltensten Fällen tatsächlich zu einem erneuten Umstellen oder eben auch einem Abbruch führen. Das Ganze ist also gut beherrschbar, und interessanterweise verschwindet es tatsächlich nach den ersten vier Wochen in aller Regel. Das ist tatsächlich eine Nebenwirkung, die uns im klinischen Alltag also keine großen Sorgen bereitet.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich fange einmal mit dem letzten Punkt an, den Sie gemacht haben, weil auch der Hersteller diesen Punkt angemerkt hatte: Die Nebenwirkungen verschwinden irgendwann. – Das ist, ehrlich gesagt, keine Besonderheit. Sie sehen ja ganz häufig, dass Nebenwirkungen in der Frühphase einer Behandlung auftreten und dann nicht zwingend dauernd über den gesamten Behandlungszeitraum vorhanden sind. Da sprechen wir jetzt nicht von einer Besonderheit dieser Bewertung, sondern das ist eine völlig übliche Sache. Nichtsdestotrotz treten diese Nebenwirkungen auf.

Ein Argument, das der Hersteller gebracht hat – jetzt gehe ich mit meinen Erläuterungen auch zu Ihnen –: Sie haben gesagt, dass Sie aufgrund der offenen Studie davon ausgehen, dass hier eine Verzerrung vorliegt. Das muss man noch einmal von der Fragestellung trennen, die Sie auch aufgemacht haben: Welche Bedeutung gibt es eigentlich dadurch, dass Patienten eingeschlossen wurden, die alle mit der vorhergehenden Therapie zufriedenstellend behandelt waren? Das ist noch einmal etwas anderes; darauf komme ich gleich noch einmal.

Aber gehen wir einmal zur offenen Studie. Sie begründen das damit, dass in den verblindeten Studien – Sie haben ja zwei angeführt – keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Kopfschmerzen vorliegen. Ja, kein Wunder; da haben Sie ja auch eine andere Vergleichstherapie, bei der ebenfalls Kopfschmerzen auftreten. Das, was Sie sehen, ist, dass in den verblindeten Studien, die Sie hier vorgelegt haben, die absolute Rate der Kopfschmerzen, dieser Nebenwirkung, in diesem Arm sogar eher noch ein wenig höher ist als in der offenen Studie. Das heißt, die von Ihnen vorgelegten Daten sprechen im Gegenteil dagegen, dass hier die offene Studie oder die Offenheit der Studie ir-

gendeinen Einfluss auf das Ergebnis hätte. Sie legen eine Studie mit einer anderen Vergleichstherapie vor, die ebenfalls Kopfschmerzen macht – kein Wunder, dass es keinen Unterschied gibt –, und die Rate in der verblindeten Studie ist sogar noch höher. Das ist also schlicht und einfach nur eine Bestätigung dessen, dass hier ein echter Unterschied vorliegt.

Es ist auch nicht so, dass hier nur ein Unterschied bei den Kopfschmerzen vorliegt. Sie sehen das im gesamten SOC-Gebiet Erkrankungen des Nervensystems. Richtig ist, dass das nicht auf einer Einzel-PT-Ebene, also der einzelnen Ereignisse, ist. Sie wissen genau wie ich, dass die Erhebung der unerwünschten Ereignisse, je nachdem, wie das Ereignis klassifiziert wird, nicht zwingend in den PT sichtbar ist, weil Sie einzelne Ereignisse einmal in dem PT und ähnliche Ereignisse in einem anderen PT haben. Deswegen ist es auch wichtig, auf die SOC zu schauen. Der Unterschied, den Sie in der SOC sehen, ist größer als derjenige, den Sie bei Kopfschmerzen sehen, auch absolut. Deswegen ist es mehr als einfach nur ein Unterschied in den Kopfschmerzen.

Sie haben darüber hinaus auch einen Unterschied bei den Erkrankungen der Haut und einen statistisch signifikanten Unterschied bei den Erkrankungen des Gastrointestinalsystems. Das hat bei uns aufgrund unserer Ausmaßmethodik nicht zu einer Ableitung eines höheren Schadens auf Endpunktebene geführt. Der G-BA hat in der Vergangenheit bei diesen Dingen durchaus einen höheren Schaden festgestellt. Es ist also mitnichten so, dass es hier nur um Kopfschmerzen geht – das wird etwas verharmlost –; vielmehr geht es um ein vielfältiges Spektrum von – völlig richtig – nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei diesen Patienten im Vergleich zu der Fortführung der Therapie auftreten.

Jetzt komme ich noch zu dem letzten Punkt, weil das nämlich auch eine Frage ist: Was untersuchen Sie hier denn eigentlich? Sie haben ja eine Umstellung von Patienten untersucht, die eigentlich in ihrer bisherigen Therapie sehr gut eingestellt sind. Dass dann bei diesen Patienten diese Nebenwirkungen bei der Fortführung der Therapie nicht auftreten, ist keine Verzerrung, sondern völlig klar; das ist nämlich Ihre Fragestellung: Wenn ich die Therapie fortführe, die keine Nebenwirkungen macht, führt dann eine Umstellung einer Therapie zu mehr Nebenwirkungen? Das hat nichts mit Verzerrung zu tun, sondern das ist genau Ihre Fragestellung. Man kann Sie eher fragen: Wie sinnvoll ist Ihre Fragestellung?

Sie können sich jetzt auch überlegen, was Sie mit dem Studienergebnis in der Information machen, in der Beratung mit Patientinnen und Patienten. Die Beratung könnte sein: „Liebe Patientin, lieber Patient, bisher bist du sehr gut auf deine Therapie eingestellt. Jetzt gibt es eine neue Therapie, und diese Therapie ermöglicht dir mit hoher Wahrscheinlichkeit bezüglich der Virussupprimierung ein ähnlich gutes Ergebnis. Aber es ist damit verbunden, dass du ein höheres Risiko für Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Hautausschlag hast.“ Das ist die Frage, die Sie untersucht haben, und die Antwort darauf ist: Es gibt eben ein höheres Risiko, und deswegen hat diese Therapie für diese Patienten einen höheren Schaden als die Fortführung der vorherigen. Das hat nichts mit Verzerrung zu tun. Die Ergebnisse sind völlig plausibel, gerade unter Hinzuziehung Ihrer neu nachgereichten Daten, und auch über mehrere Endpunkte sichtbar. Insofern sehe ich noch nicht Ihre Argumente, warum es bei einer Umstellung nicht zu einem höheren Schaden von Patienten kommen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Das waren jetzt sehr viele Fragen auf einmal. Ich versuche sie erst noch einmal zusammenzufassen. Da war zunächst die Frage nach dem Unterschied oder das Argument „verblindete versus unverblindete Studie“. Ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe. Der Punkt war für uns, zu zeigen oder plausibel zu machen, dass man das Ergebnis bezüglich der

Kopfschmerzen in der EMERALD-Studie ohne diese Bedeutung der Verzerrung – ich nenne es jetzt noch einmal so, obwohl Sie gesagt haben, dass es aus Ihrer Sicht keine Verzerrung ist – nicht richtig einschätzen kann. Weiter haben wir zur Plausibilität das Ergebnis der verblindeten Studie gezeigt, bei einer anderen Patientenpopulation, den Therapienaiven. Wenn die Raten insgesamt oder die Häufigkeit der Nebenwirkungen hier unterschiedlich sind, weiß ich nicht, ob man das miteinander vergleichen kann. Die Frage ist ja: Sehe ich einen Unterschied in der Häufigkeit? Er ist in der einen Studie signifikant und in der anderen Studie nicht. Das spricht aus unserer Sicht für die Verzerrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser direkt dazu.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht können wir das so einzeln abhandeln. Wir müssen ja auch nicht immer viel machen. Aber hier halte ich es für ganz wichtig.

Sie haben natürlich recht, dass das, was ich gerade gesagt habe, mehr oder weniger ein naiver Vergleich einzelner Arme aus Studien ist, völlig richtig.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ja.

Herr Dr. Kaiser: Nur machen Sie einen Vergleich einer Studie, die Ihr neues Präparat mit einer bestimmten Therapie vergleicht, die keinen Kopfschmerz macht, mit verblindeten Studien Ihres neuen Präparats mit einer ganz anderen Therapie, die bekanntermaßen auch Kopfschmerzen macht. Wenn Sie in verblindeten Studien einer Therapie „macht Kopfschmerz“ versus andere Therapie „macht Kopfschmerz“ keinen signifikanten Unterschied sehen, dann liegt das nicht daran, dass diese Studie verblindet ist, sondern es liegt daran, dass auch Ihre Vergleichstherapie Kopfschmerz macht. Es hat also überhaupt nichts damit zu tun, dass diese Studie irgendetwas nachweisen kann, und mein Hinweis ist nur, wenn, dann im Gegenteil, weil in einer verblindeten Situation Sie sogar mehr Kopfschmerzen unter Ihrer Therapie sehen als in dieser offenen Situation.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Noch einmal: Den Vergleich zwischen den beiden Studien und der Häufigkeit würde ich jetzt nicht anstellen wollen. Aber vielleicht ist es doch auch die Vermengung zwischen der ersten Frage, die Sie gestellt haben, und der letzten Frage. Da ging es ja darum, dass ich einen Arm, in dem ich umstelle, wobei ich in dieser Situation dann mit der Wahrnehmung von Kopfschmerzen eher zu rechnen habe, mit stabil eingestellten Patienten vergleiche, bei denen ich keine Umstellung habe. Das ist ja der zweite Teil. Wir haben es unter dem Stichwort „Verzerrung“ genannt. Da haben Sie gesagt, das sei keine Verzerrung. Aber Sie haben auch gesagt, es sei völlig klar, dass ich da, wo ich umstelle, dann erwarten könne, mehr Kopfschmerzen zu haben. Ich glaube, das ist der Punkt, den wir auch gemacht haben.

Die Frage ist jetzt: Für welche Patienten ist das denn aussagekräftig? Das ist dann meines Erachtens die Frage nach dem Umstellungsgrund: Muss ich jetzt von einer Population ausgehen, für die kein Umstellungsgrund besteht? Das ist in der Tat die Frage. Wir sehen durchaus, dass da die Umsetzung der zVT irgendwie problematisch ist; das haben wir auch im Dossier angedeutet. Aber das ist ein zweites Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Also einfach noch einmal: Das hat mit Verzerrung nichts zu tun, sondern das hat mit der Fragestellung zu tun, die Sie in Ihrer Studie untersucht haben. Ich bin auch ein bisschen überrascht von einem solchen Argument, man wisse ja, dass das auftritt, und deswegen sei das eigentlich kein Problem; das kam auch von einem Ihrer Mitbewerber oder Konkurrenten, wie auch immer man

das nennen möchte, dessen Vertreter hier auch anwesend sind. Ich kann ja nicht sagen: Weil ich weiß, dass unter Docetaxel Neutropenien auftreten, ist das keine relevante Nebenwirkung. Wenn ich weiß, dass unter einer Umstellung Kopfschmerzen und andere Dinge auftreten, dann ist das für die Patienten eine relevante Nebenwirkung. Sie wird auch nicht allein dadurch irrelevant, weil man weiß, dass sie auftritt.

Außerdem, noch einmal: Es gibt nicht nur einen signifikanten Unterschied bei der SOC Nervenerkrankungen – Kopfschmerz –, sondern auch beim Hautausschlag, bei Hauterkrankungen. Da können Sie vielleicht argumentieren, das liege auch an der offenen Studie. Ich weiß nicht, wie weit man jetzt noch gehen will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Wir haben das meines Erachtens an keiner Stelle verharmlost oder gesagt, ja, das ist nun mal so; vielmehr ging es uns darum, zu klären, inwieweit die Kopfschmerzen hier bewertungsrelevant sind. Deshalb haben wir das sehr ausführlich im Zusammenhang mit der Verzerrung diskutiert. Etwas anderes ist es mit den anderen, jetzt angesprochenen Nebenwirkungen; aber dazu würde ich gerne an meinen Kollegen übergeben.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen): Es ist natürlich schwierig, wenn die Fachgesellschaft schon so ausführlich auf den Punkt eingegangen ist, aus unserer Sicht, also aus medizinischer Sicht, etwas hinzuzufügen. Auf der einen Seite ist bei einem Patienten ohne Umstellungsindikation, wie es in der Studie vorlag, das A und O, dass man ihn nicht gefährdet und keine neuen Nebenwirkungen auftreten. Da gebe ich Ihnen völlig recht, Herr Kaiser. Auf der anderen Seite ist diese Studie dafür gar nicht ausgelegt. Das ist eine Studie, die eine Zulassungsstudie ist, um die Nichtunterlegenheit der Fixuskombination von Symtuza mit einem Vergleichsarm zu zeigen, der aus dem geboosteten PI und Truvada im Backbone besteht. Das ist der primäre Endpunkt dieser Studie. Das Weitere, was jetzt auftritt und was zu der Diskussion führt, ist diesem Design geschuldet.

Auf der anderen Seite müssten Sie sich meines Erachtens auch einmal ansehen, inwieweit wir die Patienten gefährdet haben, wenn die Nebenwirkungen gering sind. Wenn ich mir die schweren unerwünschten Ereignisse angucke und die beiden Arme vergleiche, dann ist es – ich kann noch einmal nachgucken – beim SOC Nervensystem oder beim SOC Gastrointestinal mit 0,3 zu 0,4 numerisch sogar zugunsten des Symtuza-Arms oder beim PT Diarrhö 0,1 zu 0,3. Wirklich gefährdet im engeren Sinne haben wir die Patienten auch mit diesem Studiendesign, das zur Zulassung der Fixkombination im Vergleich zum geboosterten PI/Truvadageführt hat, meiner Meinung nach nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Frau Kempkens und dann Herrn Kaiser. – Bitte schön.

Frau Dr. Kempkens (Janssen): Das meiste ist von meinen Kollegenschon gesagt worden. Allerdings möchte ich kurz noch einmal darauf hinweisen, dass wir uns natürlich die SOC-Klassen angeschaut und dies im Dossier auch dargestellt haben. Dort sehen Sie, dass gerade bei den Ereignissen Grad 3 bzw. Grad 4 kein signifikanter Unterschied besteht. Zusätzlich dazu, dass wir in der Mortalität ebenso wie bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keine Unterschiede haben, sehen wir auch bei den Therapieabbrüchen keine Unterschiede, sodass wir da wirklich sehen, dass die Patienten hier in einer Therapie waren, die sie vertreten konnten, gerade wenn wir die Therapieabbrüche bis zur Woche 48 betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser. – Also, für mich geht es nicht um die Frage, ob man die Patienten durch die Zulassungsstudie oder so etwas unzumutbar gefährdet hat, sondern um Folgendes: Ist eine irgendwie geartete Verschlechterung zulasten des Patienten durch eine Fixkombination, die eben Monosubstanzen kombiniert und ersetzt, am Ende mit Blick auf ein Ein-Tabletten-Regime, das Vorteile haben kann, à la longue gesehen ein Vorteil, der diese erhöhten Nebenwirkungen über verschiedene SOC hinweg aufzuwiegen imstande ist oder nicht? Das ist ja auch die Frage, die Herr Kaiser eben adressiert hat.

An dieser Stelle will ich noch einmal ansetzen. Sie hatten stabil eingestellte Patienten, die eben wegen der Zulassung einer Fixkombi umgestellt wurden, ohne dass es eine Umstellungsindikation gab; das ist okay. Da stellt sich die Frage: Ist das, was mit dieser Umstellung verbunden ist – das hat Herr Kaiser eben schön auf den Punkt gebracht –, durch den Umstand, dass ich sagen kann, du brauchst in Zukunft nur eine Tablette, nach sechs Wochen oder Gott weiß was aufgewogen oder nicht? Wir haben ja auch andere Fixkombinationen; das ist nicht die einzige, über die wir sprechen. Wenn es jetzt das erste Ein-Tabletten-Regime wäre, würde ich sagen: Hurra! Herzlichen Glückwunsch! Das hat Herr Kaiser eben schön auf den Punkt gebracht, und diese Frage ist noch nicht beantwortet.

Man müsste eigentlich dem Patienten sagen, wenn wir jetzt nicht die Zulassung – – Dann sagte Herr Christensen bei sich in der Praxis: Du bist stabil eingestellt, du nimmst die Medikamente auch, es ist alles in Ordnung, die Werte sprechen dafür, dass du sehr compliant bist. Um in Zukunft deine Compliance zu halten und um dir das Leben einfacher zu machen, kann ich dir jetzt ein Tablettchen anbieten. Dieses Tablettchen hat aber zur Folge, dass du für sechs Wochen, für acht Wochen Kopfschmerzen kriegst, dass du ein bisschen Durchfall kriegst, dass du in verschiedenen anderen SOC einen Nachteil hast. Ist das eine Situation – deshalb hatte ich eingangs die Frage gestellt –, in der man sagen kann, durch dieses Ein-Tabletten-Regime ist das alles aufgewogen, auch mit Blick darauf, dass wir ja auch schon andere Kombinationspräparate haben, über die diskutiert wird? – Herr Kaiser, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Möglicherweise war das ein Missverständnis. Ich werfe Ihnen nicht vor – wer bin ich auch? –, dass Sie irgendwie in der Studie hier die Patienten gefährdet hätten; das sehe ich auch nicht. Das ist nicht mein Punkt. Vielmehr beschreibe ich das Ergebnis, das aus dieser Studie resultiert, bei dieser Fragestellung, die Sie in dieser Studie untersucht haben, wie Herr Hecken das gerade skizziert hat: Patienten, die eigentlich keine Umstellung brauchen, sind umgestellt worden und haben unter Ihrem Präparat eher ein schlechteres Therapieergebnis, nämlich aufgrund der Nebenwirkungen, jetzt einmal unabhängig davon, wie lange das läuft. Das ist die Feststellung.

Nur einmal als Hinweis, weil Sie am Anfang Ihrer Einleitung auch von anderen Medikamenten und Rilpivirin gesprochen haben: Bei Rilpivirin ist aufgrund von nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der SOC Nervenerkrankungen ein geringer Zusatznutzen abgeleitet worden. Ja, welche andere Situation haben wir denn hier? Wir haben sogar eine Situation, die noch darüber hinausgeht, weil Sie nämlich in Ihrer neuen Therapie nicht nur Nebenwirkungen im Bereich der SOC Nervenerkrankungen haben, sondern auch noch Nebenwirkungen im Bereich der SOC Hauterkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen. Mir geht es natürlich auch um Konsistenz. Es geht nicht um Verharmlosung, sondern es geht auch um Konsistenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern und dann Herr Schafberger.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Zunächst möchte ich einmal noch Folgendes vorwegschicken: Natürlich ist es nicht das erste Ein-Tabletten-Regime, um das es hier und heute geht, aber das erste und auf absehbare Zeit auch das einzige mit einem PI. Das muss man meines Erachtens auch berücksichti-

gen. Es gibt eben Patienten, die in einer bestimmten Situation einen PI brauchen; auch ihnen sollte ein Ein-Tabletten-Regime zur Verfügung stehen. Das halte ich in diesem Zusammenhang für ganz wichtig.

Ich weiß nicht, ob Sie die Ergebnisse mit denjenigen zu Rilpivirin vergleichen können; denn wir haben hier eine Studie, bei der in dem einen Arm umgestellt wurde, in dem anderen nicht. Natürlich kann man darüber diskutieren, inwieweit ein solches Design für die Nutzenbewertung aussagekräftig ist. Aber das heißt ja nicht, dass in der tatsächlichen Behandlungsrealität irgendein Patient ohne Grund umgestellt wird. Es gibt immer einen Grund, einen guten Grund, wenn umgestellt wird, und ich glaube, das ist die normale Situation.

Selbstverständlich werden die Patienten nicht gefährdet; wir haben hier insgesamt ein sicheres Präparat. Deshalb erläutern wir, dass dieser Kopfschmerz, so wie er hier in dieser Studie aufgetreten ist, ohne diese Verzerrung gar nicht richtig zu bewerten ist. Wenn nun ein Umstellungsgrund vorliegt – das kann sehr wohl auch die Vereinfachung der Therapie sein –, dann ist das, meine ich, eine durchaus angemessene Situation. Wenn ein Ein-Tabletten-Regime für diesen Patienten von Vorteil ist, dann denke ich, dass das auch zu tolerieren ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal dazu Herr Kaiser, dann Herr Schafberger und Herr Christensen.

Herr Dr. Kaiser: Ich meine, dann hätten Sie das doch bitte untersuchen sollen. Dann hätten Sie doch bitte eine Studie mit solchen Patienten durchführen sollen, für die eine Umstellungsindikation vorliegt. Das Ganze, was Sie jetzt machen, ist Spiegelkökerei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Letzteres müssen wir fürs Protokoll dann noch übersetzen.

Herr Dr. Kaiser: Glaskugel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Spiegelkökerei ist Glaskugelgucken?

Herr Dr. Kaiser: Ja, so ungefähr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, okay, haben wir.

Herr Dr. Kaiser: Ein Surrogatfisch für Glaskugelgucken. – Nein, Sie sagen selber, die Studie ist im Grunde genommen irrelevant. Aber Sie haben sie doch selber vorgelegt. Das ist das Datenmaterial, das Sie haben: Bei Patienten, für die keine Umstellungsindikation vorliegt, haben Sie kein besseres Therapieergebnis, sondern mehr Nebenwirkung. Das kommt da heraus, mehr nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, jetzt einmal Herr Sindern, dann Herr Meyer-Bunsen und dann Frau Kempkens.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ja, wir haben diese Studie vorgelegt. Wir haben aber auch keinen Zusatznutzen abgeleitet, und das lag sicherlich auch daran, dass wir nicht behauptet haben, dass dies hier in dieser Situation mit den Anforderungen der Verfahrensordnung zu machen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Es handelte sich um eine Studie, die vor allen Dingen im Zusammenhang mit den Zulassungsanforderungen der FDA so gefordert worden ist. Lassen Sie mich das auch

kurz sagen: Sie haben vermisst, dass Lebensqualität erhoben worden ist. Das tut uns auch leid; das ist eben nicht der Schwerpunkt, der hier gesetzt worden ist. Ich glaube, wir schaffen es immer häufiger, in unseren Zulassungsstudien auch Lebensqualität mit zu erheben. Das ist uns hier nicht geglückt, und das tut uns auch leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Meyer-Bunsen, dann Frau Kempkens und anschließend Herr Schafberger und Herr Christensen.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen): Vielleicht noch einmal der Punkt zur Versorgungsrealität, wie Herr Sindern das schon in dem Eingangsstatement gebracht hat. Wenn man diese versorgungsrelevante Studie betrachtet – wir sprechen von der PROPHET-Studie; sie ist ja schon zitiert worden –, so sieht man, dass im PI-Arm im ersten Jahr schon 40 Prozent der Patienten umgestellt worden sind; 40 Prozent dieser Patienten hatten als Umstellungsgrund Therapievereinfachung. Das ist in der Realität also ein wichtiger Punkt. Wie gesagt, bei dem PI-Regime ist, wie wir auch schon betont haben, die genetische Barriere das absolute Plus für den Patienten. Wir sprechen hier zwar von 48-Wochen-Daten; aber wir müssen den Patienten 30, 40 Jahre behandeln, und jede entstandene Resistenz ist für den Patienten in der Zukunft belastend. Die Folgetherapien werden komplexer, werden teurer, und die Morbidität und Mortalität steigen. Deswegen kann das, was wir hier vorgelegt haben, diese Fragestellung nicht beantworten; dafür müssen wir auf die Daten aus der Real World warten.

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

Frau Dr. Kempkens (Janssen): Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Schafberger.

Herr Schafberger: Wir haben das Problem ja nicht zum ersten Mal. Ein Ein-Tabletten-Regime verwendet im Prinzip gleiche Wirkstoffe. Man sieht den Unterschied auch der vereinfachten Therapie dann doch nicht im Therapieerfolg; denn so groß sind die Unterschiede da nicht. Die Unterschiede in den Nebenwirkungen sind natürlich gering, auch wenn sie einmal da sind.

Ich verstehe nicht, warum Sie nicht öfter die gesundheitsbezogene Lebensqualität messen; denn das wäre doch eine Methode, um feststellen zu können, ob ein Ein-Tabletten-Regime, was wir annehmen, therapieerleichternd ist, einfacher ist. Wir sitzen jetzt schon zum wiederholten Mal – ich weiß nicht, zum wievielten Mal – über diesen Problemen zusammen, eigentlich keinen Unterschied zu sehen; mal ist es schlechter, mal besser, aber die Unterschiede sind gering. Aber meines Erachtens könnte man vielleicht ja doch einen Unterschied nachweisen, wenn man das machen würde.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ich gebe Ihnen da vollkommen recht, den Unterschied könnte man nachweisen. Wir haben in der Studie – ich sagte es eben, sie verfolgt primär die Zulassungsabsichten der FDA – diese Daten nicht drin. Wir haben weitere Studien mit anderen Therapien, und in ihnen sind dann auch Lebensqualitätsskalen enthalten. Es wird zudem weitere Studien geben; auch da gehen wir davon aus, dass Lebensqualität erhoben wird. Aber in der hier vorliegenden Studie haben wir es nicht. Es war uns jetzt auch nicht möglich, in diese Studie die entsprechenden Skalen hineinzubekommen.

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

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich würde gern noch einmal kurz bezüglich der Umstellungssituation Stellung beziehen. Es klang so ein bisschen durch oder zumindest könnte man den Verdacht haben,

dass solche Therapieumstellungen auch ein Stück weit irgendwie leichtfertig vollzogen werden, was natürlich nicht der Fall ist. Vielmehr gibt es im Grunde genommen keine Situation, in der ein Patient eine neue andere Therapie bekommt, ohne dass eine Umstellungsindikation existiert, wie auch immer sie geartet ist. Das muss man einfach sagen. Wie ich eingangs schon erwähnt habe, wird ein solcher Patient in dieser Situation auch wirklich immer über Nebenwirkungen aufgeklärt. Das ist nicht nur bei einem Präparat so, das ist bei allen Präparaten so. Wenn Sie sich den Beipackzettel ansehen, so ist er lang. Hinzu kommt: „Never change a running system.“ – Wenn man das tut, muss man eben auch damit rechnen, dass der Patient in irgendeiner Form darauf reagiert.

Die Frage ist also, inwieweit es bei diesem Präparat tatsächlich besondere Charakteristika gibt, falls sich diese Kombination tatsächlich gegenüber irgendwelchen anderen Präparaten unterscheidet, auch STR, also Single-Tablet-Regimen, die wir recht häufig verordnen. Das ist definitiv nicht der Fall, sondern es wird tatsächlich unisono davon ausgegangen, dass man erwarten muss, dass Patienten in den ersten vier Wochen auch etwas haben, was aber dann, wenn man eben im Voraus gut ausgewählt hat, eine solche Umstellung trotzdem rechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Fragen? – Ja, bitte schön.

Herr Rieks: Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex. Sie berichten unter anderem die 48-Wochen-Daten für die CD4-Zellzahl, für die renalen und ossären Endpunkte. Dabei führen Sie Ersetzungsstrategien für diejenigen Patienten durch, für die Sie keine Ergebnisse zu 48 Wochen gemessen haben. Meine Frage ist: Wie hoch ist dabei der Anteil der Patienten, für die Sie tatsächlich noch die Werte erhoben haben, und wie hoch ist der Anteil der Patienten, für die Sie Ersetzungsstrategien haben laufen lassen?

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

Frau Dr. Kempkens (Janssen): In erster Linie haben wir uns die Ersetzungsstrategien hauptsächlich für den virologischen Endpunkt, den primären Endpunkt, angeschaut. Da gab es den virologischen Rebound, der mit unterschiedlichen Methoden verwendet worden ist, einmal mit dem FDA-Snapshot, der sich tatsächlich das Ergebnis zur Woche 48 anschaut, und dann wiederum mit der TLOVR, also Time to Loss of Virologic Response, der sich dann anschaut, was passiert, wenn die Missing Patients nicht vorhanden sind.

Bei den CD4-Zellzahlen, einem Parameter zur Messung des immunologischen Status des Patienten, haben wir zum einen die ANCOVA-Analyse herangezogen, des Weiteren eine MMRM-Methode, das heißt, Mixed Methods at Random. Da geht es darum, dass man bezüglich der Baseline-Parameter Kovariate nimmt und dann schaut, ob es da eine Änderung gibt. Diesbezüglich haben wir gerade zur CD4-Zellzahl keinen großen Unterschied gesehen; es ist also vergleichbar.

Jetzt zu den Berechnungen der renalen und ossären Endpunkte: Sie haben wir ebenfalls mit Hilfe der ANCOVA-Analysen durchgeführt, aber jetzt auch nicht in den Vordergrund gestellt, weil wir schon sehen oder auch in früheren Verfahren sehen konnten, dass die Validität dieser Surrogatparameter nicht wirklich zu erheben ist bzw. es sehr lange dauert, bis man dort wirklich eine Validität ableiten kann. – Ich hoffe, ich konnte damit dienen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Nachfrage bitte.

Herr Rieks: Wenn ich das richtig verstanden haben, haben Sie für die CD4-Zellzahl noch einmal die Methodik erklärt, die Sie angewendet haben.

Frau Dr. Kempkens (Janssen): Ja.

Herr Rieks: Aber können Sie denn auch sagen, für wie viele Patienten Sie tatsächlich diese Methodik angewandt haben und für wie viele Patienten Sie sie nicht anwenden mussten, weil Sie die Ergebnisse zu 48 Wochen tatsächlich erhoben haben?

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

Frau Dr. Kempkens (Janssen): Da ganz konkret müssten wir wirklich noch einmal in die Daten einsteigen, um Ihnen die einzelnen Patienten zu geben. Zum Teil haben wir, wenn bestimmte Analysen zu einer bestimmten Visite gefehlt haben, dann geschaut, den nächsten Wert, also den im Rahmen der nächstfolgenden Visite festgestellten Wert, zu nehmen. Aber die ganz genauen Zahlen dafür kann ich Ihnen gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ihre Studie ist ja auf 96 Wochen angelegt, und der Datenschnitt, den Sie hier präsentiert haben, liegt jetzt ungefähr ein Jahr zurück. Das heißt, der zweite Datenschnitt müsste jetzt zwar noch nicht ausgewertet sein, aber sicherlich schon durchgeführt worden sein oder ungefähr jetzt durchgeführt werden. Wann liegen denn die Daten zum Abschluss der Studie vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kempkens.

Frau Dr. Kempkens (Janssen): Die Analysen werden Mitte März erwartet. Wir haben schon die ersten Preliminary-Daten, bezogen darauf, wie viele Patienten in die Woche-96-Analyse gegangen sind; aber komplett alles ist noch nicht da. Da sehen wir wirklich, dass die meisten Patienten auch in die Woche 96 übergegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Keine weiteren Fragen. – Dann würde ich Ihnen, Herr Sindern, noch einmal die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank. – Meines Erachtens haben wir eine intensive Anhörung gehabt, in der es vor allem um das Thema der Relevanz der Kopfschmerzen ging. Wir haben dargestellt, warum dies aus unserer Sicht ohne das Studiendesign, was nun einmal dieser Studie zugrunde liegt, nicht richtig einzuschätzen ist. Ich hoffe, wir konnten Ihnen diesen Punkt ausführlich erläutern, wonach aus unserer Sicht kein Grund besteht, von einem höheren Schaden in der Gesamtbewertung auszugehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das hier Diskutierte selbstverständlich zu wägen haben. Ich will nur ausdrücklich und erneut darauf hinweisen, dass Herr Kaiser mehrfach – das ist ja dann auch entsprechend repliziert worden – darauf hingewiesen hat, dass es auch bei anderen SOC's Abweichungen zum Negativen gibt, dass wir auch darüber gesprochen haben. Aber sei's drum, wir werden die Vorteile eines Ein-Tabletten-Regimes gegen die hier zutage getretenen Nebenwirkungen, die doch, jedenfalls zu Beginn einer solchen Therapie, erkennbar stärker sind, abzuwägen haben.

Ich bedanke mich, dass Sie hier waren. – Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 15.35 Uhr