

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Dolutegravir/Rilpivirin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Oktober 2018
von 13:56 Uhr bis 15:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Frau Dr. Görner

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

Herr Dr. Hindermann
Herr Dr. Meyer-Bunsen

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

Herr Dr. Gladbach
Frau Dr. Steck

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

Herr Dr. Dr. Banik
Frau Faßbender
Herr Dr. Ingenhaag
Herr Dr. Lüftenegger

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

Herr Prof. Dr. Stoll

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 Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:56 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, mündliche Anhörung Fixkombination Dolutegravir/Rilpivirin. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. September 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, der für das Produkt verantwortlich ist – das ist hier ViiV Healthcare –, zum anderen die Deutsche AIDS-Gesellschaft, dann die dagnä, Gilead Sciences GmbH, MSD Sharp & Dohme, Janssen-Cilag GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder die übliche Übung machen und die Anwesenheit für das Protokoll feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer ViiV Healthcare müssten Herr Dr. Dr. Banik, Frau Faßbender, Herr Dr. Ingenhaag und Herr Dr. Lüftenegger hier sein – jawohl. Dann müsste für die Deutsche AIDS-Gesellschaft Herr Professor Dr. Stoll da sein – jawohl –, für die dagnä Herr Dr. Christensen – jawohl –, dann für Gilead Frau Dransfeld und Frau Dr. Görner – ja – und für MSD Herr Dr. Gladbach und Frau Dr. Steck – jawohl. Sie haben den Platz gewechselt. Für den vfa sitzen Herr Rasch und Herr Werner immer noch auf den gleichen Plätzen. Ist jetzt noch jemand da, der noch nicht aufgerufen worden ist? – Wen haben wir da noch? – Herr Dr. Meyer-Bunsen von Janssen. Dann haben wir sie alle. Herzlich willkommen!

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Das heißt, wir bitten darum, dass Sie jeweils, bevor Sie das Wort ergreifen, das entsendende Unternehmen oder die wissenschaftliche Fachgesellschaft und Ihren Namen nennen.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG einleitend darzustellen. Danach würde ich gerne auf alle Fälle in der weiteren mündlichen Anhörung mit den Klinikern über folgende Frage sprechen: Wie schätzen Sie das Sicherheitsprofil dieser Kombination im Vergleich zu den Monosubstanzen im Einzeleinsatz ein, auch im Vergleich zur Dreierkombination? In der hier vorliegenden IQWiG-Bewertung haben wir bei vier spezifischen unerwünschten Ereignissen ein doch höheres Schadenspotenzial, das jedenfalls das IQWiG sieht. Dann sollten wir uns auch über die Frage unterhalten: Was ist der Stellenwert der jetzt in Rede stehenden Zweifachkombination für die Versorgung im Vergleich zu den etablierten Dreifachkombinationen? Gibt es da einen Medical Need oder einen Mehrwert? Das ist aber selbstverständlich nicht abschließend. – Zunächst einmal spricht der pharmazeutische Unternehmer. Wer möchte das machen? – Herr Ingenhaag, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, dass wir die Gelegenheit des direkten Austausches mit Ihnen zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin bzw. Juluca für vorbehandelte Erwachsene haben. Wir hoffen, dass wir nachfolgend auf Ihre Punkte eingehen, um in dem Bewertungsverfahren zu einer sachgerechten Beurteilung zu gelangen. Als Erstes möchte ich jedoch ergänzend das ViiV-Team vorstellen und würde dann an Herrn Dr. Lüftenegger übergeben, der die genannten Punkte en détail aufgreift.

Für ViiV Healthcare, das wurde eben erwähnt, sind neben mir als Leiter des Bereiches Marktzugang Frau Faßbender ebenfalls für den Bereich Marktzugang, Herr Dr. Lüftenegger für den Bereich Medizin und Herr Dr. Dr. Banik für den Bereich Biometrie und Epidemiologie anwesend.

Juluca ist das erste Two-Drug-Regiment, so nennen wir es, also die erste komplette HIV-Therapie mit nur zwei Wirkstoffen. Wir als ViiV sind davon überzeugt, dass substanzreduzierte Regime in der HIV-Therapie die Zukunft darstellen und haben dies auch zur Unternehmensstrategie gemacht. Wir investieren daher viel in Forschung und Entwicklung, um auch über Juluca hinaus neue Therapieansätze mit nur zwei Substanzen zu entwickeln.

Zu den Details der frühen Nutzenbewertung von Juluca, der Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin, würde ich nun an meinen Kollegen Dr. Lüftenegger übergeben, falls das für Sie, Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl. – Bitte schön, Herr Dr. Lüftenegger.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! In den folgenden Minuten werde ich auf drei wesentliche Punkte eingehen, auf den medizinischen Bedarf in der HIV-Therapie und die Rolle von Two-Drug-Regiments, auf die SWORD-Studie und die Rolle des Verzerrungspotenzials sowie die positiven und negativen Effekte und auf die Aussage zum Zusatznutzen. Beginnen werde ich mit dem medizinischen Bedarf in der HIV-Therapie und der Rationale für Two-Drug-Regiments.

Was ist das Hauptziel einer HIV-Therapie? Das Hauptziel ist seit jeher die dauerhafte Virussuppression bei möglichst minimaler Toxizität und minimaler Belastung des Patienten. Bis Mitte der 90er-Jahre wurde das nur bedingt erreicht. 1995 wurde dann die bis heute in den meisten relevanten Leitlinien empfohlene klassische Triple-Therapie geboren. Diese Triple-Therapie ermöglichte erstmalig die dauerhafte Virussuppression. Dennoch gibt es in der HIV-Community seit vielen Jahren Bestrebungen, die Medikamentenexposition gegenüber antiretroviralen Substanzen zu reduzieren, beispielsweise von drei oder vier Substanzen auf nur noch zwei. Das ist heute erstmals, im Gegensatz zu den 90er-Jahren, durch die Verfügbarkeit immer besser wirksamer antiviraler Medikamente möglich.

Dass Regime mit nur zwei Substanzen untersucht wurden, war anfänglich eher aus der Not heraus geboren, beispielsweise durch aufgetretene Unverträglichkeiten oder Resistenzen. Heute verfügbare Wirkstoffe wie Dolutegravir ermöglichen es aber, solche Ansätze für die breite Anwendung zu entwickeln und die HIV-Therapie mit Two-Drug-Regiments neu zu definieren. Das liegt vor allem an der hohen Wirksamkeit und der hohen Resistenzbarriere moderner antiviraler Substanzen.

Es stellt sich also heute die Frage, warum ein Patient mehr Substanzen einnehmen sollte als zum Erreichen der Virussuppression nötig. Zu dieser Frage gibt es eine Reihe von Hintergründen, die sich auch im Versorgungsalltag widerspiegeln. Wir sehen auch in Deutschland eine zunehmend alternde HIV-Population. Circa 50 Prozent sind 45 Jahre und älter, und die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten gleicht der der Allgemeinbevölkerung. Das bedeutet zum einen, dass eine HIV-Therapie über Jahrzehnte eingenommen wird; eine Reduktion der kumulativen Substanzexposition erscheint daher als wünschenswert. Zum anderen bedeutet dies aber auch, dass es bei älteren HIV-Infizierten vermehrt zu behandlungsbedürftigen altersbedingten Komorbiditäten kommen kann, und als Folge steigt das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen.

Darüber hinaus besteht der Bedarf, Langzeittoxizitäten zu vermeiden. Eine globale Umfrage bei HIV-Patienten bestätigt diesen Bedarf auch aus Patientensicht. Die Umfrage hat ergeben, dass die Vermeidung von Langzeittoxizitäten von den Betroffenen als der wichtigste Entwicklungsbedarf in der HIV-Therapie eingeschätzt wird. Dieser Punkt deckt sich auch mit den europäischen Leitlinien, die das als explizites Ziel bei der Umstellung der Therapie aufführen. Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass eine erfolgreiche Substanzreduktion in der HIV-Therapie einen für die Versorgung relevanten Vorteil darstellt.

Als Zweites werde ich nun auf die Studienlage und das Verzerrungspotenzial eingehen. Das Ziel der beiden Zulassungsstudien SWORD-1 und SWORD-2 war zu zeigen, dass eine Therapie mit zwei Wirkstoffen genauso wirksam ist wie eine klassische Triple-Therapie. Das Studiendesign wurde dabei mit der FDA und der EMA abgestimmt. Primärer Endpunkt war eine nicht unterlegene Wirksamkeit gegenüber einer Triple-Therapie zu Woche 48. Insgesamt wurden über tausend Patienten in die Studien eingeschlossen, um entweder Dolutegravir oder Rilpivirin zu erhalten oder auf ihrer bestehenden Therapie fortzufahren. Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten nach 48 Wochen Behandlung. Die vergleichbare Wirksamkeit, nämlich eine Viruslast von unter 50 Kopien, konnte bei 95 % der Patienten in beiden Armen klar belegt werden. Inzwischen sind bereits erste Ergebnisse der 100-Wochen-Daten der SWORD-Studien veröffentlicht. Hier bestätigt sich die dauerhafte Aufrechterhaltung der viralen Suppression bei weiterhin guter Verträglichkeit.

Beide Studien waren unverblindet, da eine Verblindung auf Patientenebene bei einer fortgeführten Therapie jedweder Kombination logistisch sehr schwer durchführbar ist. Wir wollten hier auch gezielt den Vergleich zu verschiedenen Substanzklassen durchführen, um so möglichst gut die Versorgungssituation widerzuspiegeln. Ein Resultat solcher unverblindeter Studien ist jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, vor allem bei nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieses Verzerrungspotenzial resultiert aus zwei Aspekten: Zum einen liegt in der SWORD-Studie eine Positivselektion der Patienten im Vergleichsarm vor. Die Patienten mussten gemäß den Einschlusskriterien zuvor für mindestens sechs Monate stabil auf ihrer bisherigen Therapie behandelt worden sein. Hierbei war die mediane Dauer viereinhalb Jahre. Man kann daher davon ausgehen, dass nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die bereits seit längerer Zeit nicht an akuten oder dauerhaften Unverträglichkeiten ihrer Therapie litten und daher das Auftreten solcher Ereignisse während der Studiendauer von vornherein niedriger war als in einer nicht diesbezüglich selektierten Population. Zusätzlich besteht ein Reporting Bias. In den offenen Studien werden für die soeben beschriebenen Patienten im Vergleichsarm unerwünschte Ereignisse sowohl vom Patienten als auch vom Prüfarzt tendenziell seltener berichtet. Das gilt insbesondere für nicht schwerwiegende Ereignisse des Grades 1 und 2.

Hinsichtlich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials stimmt das IQWiG mit unserer Einschätzung überein. Allerdings kommen wir, darauf aufbauend, zu einer anderen Schlussfolgerung bezüglich des Zusatznutzens und sehen im Gegensatz zum IQWiG keinen geringeren Nutzen. In der Gesamtheit liegt also ein dem Studiendesign geschuldetes Verzerrungspotenzial vor. Dies liegt am offenen Switch-Design und einer stabil fortgeführten Vergleichstherapie.

Abschließend komme ich nun zur Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich des Zusatznutzens. Durch das beschriebene Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ergaben sich in beiden Studien Signale bei unerwünschten Ereignissen zuungunsten von Dolutegravir oder Rilpivirin. Das sind auch die Kritikpunkte des IQWiG, jeweils zu klären, inwiefern diese klinisch relevant sind. Schaut man sich zunächst die Abbruchrate aufgrund jeglicher unerwünschter Ereignisse an, zeigt sich eine Rate von 4 % im Vergleich zu 1 % in der zVT. Wir sprechen hier also von 21 aus 513 Patienten. Hierbei war die Hälfte der Abbruchgründe Grad 1 oder 2. Diese Rate von 4 % ist aus unserer Sicht ein guter Wert für eine Switch-Studie, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Mehrheit der Patienten zwei für sie neue Substanzen eingenommen hat und dass alle Patienten eine komplett neue Therapie erhalten haben. Der Unterschied der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur zVT ist unseres Erachtens dem Studiendesign geschuldet und lässt daher nicht die Ableitung eines geringeren Nutzens für Dolutegravir und Rilpivirin zu.

Schaut man sich weiterhin die unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Organsysteme an, zeigen sich überwiegend unerwünschte Ereignisse von Grad 1 und 2, nämlich deutlich über 90 %. Dies

trifft ganz ausgeprägt für die in der Nutzenbewertung diskutierten unerwünschten Ereignisse des Gastrointestinaltraktes, des Nervensystems, der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie den psychiatrischen Erkrankungen zu, bei denen die Ergebnisse auch nicht in beiden Studien vergleichbar waren. Die Studienergebnisse zum Sicherheitsprofil von Juluca bestätigen die bereits von den in der Praxis bewährten und gut beschriebenen Einzelsubstanzen Dolutegravir und Rilpivirin bekannten Eigenschaften. Hier zeigen sich – das ist ein wichtiger Punkt – keine neuen oder additiven Risiken im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Das bestätigt auch der CHMP in seinem Assessment Report und bescheinigt Juluca ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Im Folgenden werde ich auf die positiven Effekte in den Studien zu sprechen kommen. Wie eingangs bereits erwähnt, geht es bei Two-drug-Regiments um die Minimierung potenzieller langfristiger Auswirkungen einer ART. Neben akuten Unverträglichkeiten, auf die man schnell reagieren kann, können sich substanzvermittelte Toxizitäten auch erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten manifestieren. Natürlich wissen wir, dass so etwas nicht in einer Studie mit einem primären Endpunkt zu Woche 48 abgebildet werden kann. Aufgrund der Verfügbarkeit hochwirksamer und gut verträglicher Medikamente werden aber heute andere Aspekte einer Therapie immer wichtiger. Hierbei rückt der Patient und dessen Lebensqualität immer mehr in das Zentrum der Bemühungen; denn um den Patienten geht es ja schließlich. Aus diesem Grund, nämlich wegen des patientenrelevanten Nutzens, haben wir im Rahmen der SWORD-Studien die Patienten auch direkt zur Therapie befragt. Hierbei zeigten sich für Dolutegravir und Rilpivirin signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität. Im Symptom Count Score wurden tendenziell weniger Symptome berichtet. Darüber hinaus wurde eine signifikante Verbesserung im Symptom Bother Score erreicht, das heißt, die Patienten gaben an, unter Dolutegravir und Rilpivirin weniger von ihren Symptomen beeinträchtigt zu sein. Zusätzlich zeigt sich im HIV-Treatment-Satisfaction-Questionnaire eine signifikante Verbesserung in der Patientenzufriedenheit im Vergleich zur zVT.

Diese Ergebnisse sind umso bemerkenswerter, als die Patientenzufriedenheit und der Symptom Bother Score bereits zur Baseline sehr gut waren und beide unter Dolutegravir und Rilpivirin nochmals signifikant verbessert werden konnten. Dies unterstreicht zusätzlich die gute Verträglichkeit von Juluca sowie die Zufriedenheit der Patienten und stellt als direkt vom Patienten berichteter Aspekt eine wichtige Quelle für die Gesamtbeurteilung der Substanzkombination dar.

Abschließend möchte ich kurz zusammenfassen: Juluca zeigt aus unserer Sicht signifikante patientenrelevante Vorteile. Two-Drug-Regiments können langfristig zu Vorteilen gegenüber klassischen Triple-Therapien führen. Juluca bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten Dolutegravir und Rilpivirin, und die beobachteten Nebenwirkungsraten in den SWORD-Studien sind zum großen Teil von Grad 1 und 2 sowie dem hohen Verzerrungspotenzial geschuldet. Somit ergibt sich aus unserer Sicht in der Teilpopulation ohne Umstellindikation zusammenfassend auf der Grundlage einer vollkommen vergleichbaren Wirksamkeit, eines vergleichbaren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils und der positiven Effekte in den beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Dolutegravir und Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Gerne stehen wir Ihnen nun für Fragen zur Verfügung.

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

Herr Dr. Kaiser: Ebenfalls vielen Dank für die Ausführungen. Vielleicht eine Vorabbermerkung; das ist aber hier schon mehrfach diskutiert worden, auch bei der letzten Bewertung, die nicht Ihre Firma betraf: Die Aussage, diese Studie wäre aufgrund dessen verzerrt, wie die Patienten eingeschlossen worden sind, ist falsch. Das, was Sie machen, ist Folgendes: Sie untersuchen eine bestimmte Frage-

stellung. Dass Sie natürlich in der Vergleichsgruppe eine geringere Rate an Nebenwirkungen erwarten als bei solchen Patienten, die Sie das erste Mal auf diese Vergleichstherapie einstellen würden, ist völlig klar; aber das ist leider die konkrete Fragestellung. Man kann sich ernsthaft fragen, warum Sie überhaupt eine solche Studie durchführen. Aber das ist die Fragestellung der Studie: Wenn Patienten gut in ihrer Therapie eingestellt sind und ich sie jetzt in der Interventionsgruppe zwangsweise auf etwas anderes einstelle, was passiert dann? Genau diese Frage untersuchen Sie; und dabei kommt halt heraus, dass diejenigen, die eigentlich gut eingestellt sind, auch weiterhin gut eingestellt bleiben werden.

Zu den Lebensqualitätsdaten haben Sie ja jetzt gerade keine Relevanzaussage getroffen. Sowohl was die Therapiezufriedenheit angeht – einmal unabhängig davon, welche Relevanz dieser Endpunkt für die Nutzenbewertung hat –, als auch, was den Bother Score angeht, haben Sie ja, gemessen am Hedges`g, keinen relevanten Unterschied. Es gibt ja eine konsistente Bewertung schon über ein Jahrzehnt oder mehr als ein Jahrzehnt innerhalb des IQWiG und des G-BA dazu. Responderanalysen dazu haben Sie nicht vorgelegt, die möglicherweise hier validierte Responsekriterien anlegen würden; das fehlt also.

Was ich aber sehr interessant finde, ist Folgendes: Sie haben hier das erste Mal ein Arzneimittel, das in diesen Studien untersucht worden ist, und zwar bei Patienten ohne Umstellungsindikation, das nicht nur vereinzelt, sondern bei mehreren verschiedenen spezifischen unerwünschten Ereignissen einen relevanten Nachteil zeigt. Es ist ja nicht das erste Verfahren mit solchen Studien. Bisher war es so, dass teilweise signifikante Unterschiede vorlagen, die, gemessen am Konfidenzintervall, nicht mehr als geringfügig waren. Das ist auch in den Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum letzten Verfahren beschrieben worden, das Anfang 2018 in dieser Indikation beendet wurde. Hier haben Sie zum ersten Mal tatsächlich über mehrere Gebiete einen doch deutlichen Unterschied zum Nachteil dieses Medikaments; das muss man erst einmal feststellen.

Für ebenfalls bemerkenswert halte ich, wie Sie methodisch vorgegangen sind, vielleicht kann man sagen, um das wegzurechnen; denn was Sie hier gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben in Ihrem Dossier – ich komme gleich mit meiner Frage dazu, was Sie eigentlich dazu veranlasste – eine Heterogenitätsgrenze angesetzt, gemessen am i -Quadrat von 70 %, zitieren dazu auch eine bestimmte Publikation – sie kennt jeder, der sich mit evidenzbasierter Medizin auseinandersetzt; sie ist von 2003, von Julian Higgins, jemandem, der in Cochrane ganz zentral arbeitet –, und da setzen Sie jetzt Grenzen zur Heterogenität von 70 % an und sagen, alles, was über 70 % ist, ist so heterogen, dass man keine Metaanalyse machen darf. Ihre relevanten Daten liegen für Ihre Nachteile so knapp über 70 % Heterogenität, $I^2 = 73$ %.

Wenn man sich die Publikation anguckt, ist die Grenze ganz woanders, nämlich bei 75 %. Wenn man sich Ihre letzte Bewertung von 2014 anschaut, wo Sie Daten gezeigt haben, und da in den Methodenteil schaut, zitieren sie die gleiche Publikation und setzen auch die richtigen Grenzen an, nämlich 75 %. Ich kann Ihnen gerne Sätze daraus vorlesen, wo Sie genau die gleiche Heterogenitäts- oder I^2 -Situation von 73 % haben und dann schreiben: Weil die Heterogenität nur moderat ist, kann man hier wunderbar eine Metaanalyse durchführen. Das wäre so, als ob wir hingingen und sagten, wir machen einmal in dieser Bewertung einen Grenzwert für die statistische Signifikanz von 0,1, und in der nächsten machen wir mal eine von 0,05. Also: identische Publikation – ist auch nicht neu, 2003, 15 Jahre alt –, vier Jahre vorher diese Publikation mit den Grenzen verwendet, die da waren. Wie konnte es passieren, dass Sie hier diese wegweisende Publikation falsch zitieren, falsche Werte daraus entnehmen und anders vorgehen, als Sie das 2014 gemacht haben?

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

Herr Dr. Dr. Banik (ViV Healthcare): Ich fange einmal an. Weil das ja eine ganze Sammlung von Fragen war, versuche ich mich der Reihe nach durchzuarbeiten. Herr Kaiser, wenn ich etwas vergessen haben sollte, ergänzen Sie bitte noch mal.

Das Erste: Ihrer Bemerkung zur Studie insgesamt und zur Evidenz kann ich insofern zustimmen, als wir ja nicht behauptet haben, dass in dem künftigen Einsatz im Versorgungsalltag diese gleiche Situation des Verzerrungspotenzials vorliegen würde, sondern wir sagen ja nur: Die Evidenz, die wir in die frühe Nutzenbewertung einbringen konnten, leidet unter diesem Phänomen. Sie haben selber gesagt, man hätte die Studie nicht machen müssen oder anders machen können; aber das ist die Evidenz, die wir haben, auf der wir aufbauen, und sie hat dieses Problem, was Sie ja offensichtlich genauso sehen und eingeschätzt haben, dass wir dieses Verzerrungspotenzial haben und dass es natürlich lediglich eine Frage, sozusagen nur einen Ausschnitt aus dem betrachtet, was wir im Versorgungsalltag später haben werden. Aber das ist die Studiensituation, die Evidenzsituation, auf der wir aufbauen. – Das zu diesem ersten Punkt. Das ist also nicht etwas, was weiter reicht in die Versorgung, sondern das ist die Evidenzbewertung, wie wir sie eben für diesen Tag haben.

Zum Zweiten sagen Sie, Responderanalysen für den Symptom Index haben wir nicht vorgelegt. Dazu muss man einfach sagen: Wir konnten sie nicht vorlegen, da es kein anerkanntes Responderkriterium gibt. Also, um diesen Eindruck richtigzustellen, wir hätten es einfach unterlassen: Es gäbe keinen; wenn wir einen gewählt hätten, dann hätten Sie logischerweise gesagt: Der ist nicht anerkannt, also können wir es auch nicht anerkennen.

Dann haben Sie völlig Recht: Uns ist das Kriterium von Hedges`g, was das IQWiG seit Jahr und Tag anwendet, natürlich bestens bekannt. Deshalb haben wir es ja auch ausgewertet und dargestellt. Wir sind nur der Meinung, dass dieses Kriterium als solches seit der Publikation in den 50er-Jahren einfach nur qualitativ sozusagen einen kleinen, mittleren und großen Effekt beschreibt. Hier geht es eben in diesem Falle bei der Schwelle 0,2 um einen kleinen Effekt. Aber wir haben die fachliche Auseinandersetzung, glaube ich, nie beenden können in Deutschland, ob es nicht unterhalb des kleinen Effektes auch noch relevante Effekte geben kann, und wir sind eben in diesem Zusammenhang zu der Einschätzung gelangt, dass aufgrund der sehr guten Ausgangswerte auch diese kleinen Effekte hier von uns als relevant bewertet werden. Aber dass unsere Meinungen darüber auseinandergehen, sehe ich; das beruht eben auf dieser Einschätzung von Hedges`g.

Dann sagten Sie zum Dritten, es sei eben mehr oder weniger erstmalig so, dass hier eine Substanzkombination in mehreren Kategorien im Organsystem negative Ergebnisse, also mehr Ereignisse berichtet als die Vergleichstherapie. Über die Natur der einzelnen Ereignisse, über die wir sprechen, werden wir sicherlich noch im Detail diskutieren. Ich möchte nur vom Methodischen dazu sagen, was wir auch in der Stellungnahme geschrieben haben: Das ist so; die Daten sind ja da. Wir haben da zusätzlich noch das Problem, dass wir über diese Studienheterogenität und Subgruppenfaktoren noch einmal reden müssen; das kommt dann gleich im nächsten Punkt. Auf der anderen Seite ist es eben auch so, dass wir im Dossier insgesamt zehn Kategorien von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse vorgelegt haben. Sie haben daraus diejenigen ausgesucht, die diesen Trend beinhalten, und haben sie zur Bewertung herangezogen, während sie die sechs anderen, die komplett plus/minus null waren, also ohne Trend, ohne Signifikanz in irgendeine Richtung, nicht bewertet haben. Auch dadurch entsteht unseres Erachtens ein gewisser falscher Eindruck, was nicht heißen soll, dass wir nicht die Ergebnisse in den vier Kategorien, die Sie speziell natürlich auch bewertet haben, nicht ernst nähmen, sondern nur einfach, um zu sagen, rein von der Menge her ist eben sonst auch alles andere vergleichbar gewesen.

Zum letzten Punkt, zur Heterogenität, zum I^2 . Dazu ist Folgendes zu sagen: Ich glaube nicht, dass wir die Publikation falsch zitiert haben – es ist auch tatsächlich die gleiche, wie sie auch in anderen Dossiers der Firma ViiV Healthcare schon zitiert wurde –, sondern wir haben nur gesagt, dass ab 50 % aus der besagten Publikation man von einer starken Heterogenität spricht. Der Unterschied zur damaligen Bewertung ist einfach der, dass im damals gültigen Methodenpapier die gesamte Bewertung, wenn man mehr als eine Studie hatte, auf Metaanalysen mit zufälligen Effekten ging und in diesem Kontext vom Modell her eine größere Heterogenität unseres Erachtens auch noch gerechtfertigt ist. Hier ist jetzt sozusagen mit dem neuen Methodenpapier – wie wir meinen, auch adäquaterweise – die Möglichkeit gegeben, auch Metaanalysen mit festen Effekten zu rechnen. Insofern fanden wir tatsächlich I^2 -Werte von 72, 73 %. 73 % ist, glaube ich, der niedrigste Wert, der höchste geht bis 78 %; das haben Sie nicht erwähnt. Somit sind wir also tatsächlich unseres Erachtens auf der Schwelle, wo wir sagen: Es gibt da zumindest eine ernstzunehmende Heterogenität.

Nebenbei bemerkt, erfüllen die beiden Studien noch nicht einmal das Kriterium der Gleichgerichtetheit aus dem Methodenpapier. Insofern meinen wir, abgesehen vom Kriterium I^2 oder ob man nun den p-Wert der Q-Statistik heranzieht, was Sie ja auch regelhaft machen, dass doch allein durch das Kriterium der Gleichgerichtetheit, was eben hier nicht gegeben ist, genügend Indizien da sind, um zu sagen: Es handelt sich zumindest nicht um einen Effekt, den man einfach global in dieser Richtung interpretieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ingenhaag zur Ergänzung, dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Ja, ich wollte einfach nur noch einmal ganz kurz darstellen, dass es sehr technische Diskussionen sind, die hier gerade geführt werden. Sie, Herr Professor Hecken, hatten es anfangs erwähnt: Der Kern der Frage ist ja tatsächlich, wie relevant die Signale sind, die wir sehen, die Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen, die wir hier diskutieren sollten. Wie Herr Lüftenegger bereits eingangs dargelegt hat, sehen wir zum einen, dass die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin eben das bekannte Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten durchaus bestätigt – das bestätigt ja auch das CHMP in seiner Bewertung –, und zum anderen, dass sich hier keine neuen oder additiven Risiken ergeben haben – auch dies bestätigt das CHMP – und dass die beobachteten Nebenwirkungen größtenteils von Grad 1 und 2 sind und eben dem hohen Verzerrungspotenzial geschuldet sind. Das ist meines Erachtens das, was wir hinsichtlich der klinischen Relevanz sagen können, was wir aus den Studien sehen. Wir sehen den Schweregrad, den die Ärzte hier angeben, und wir sehen das Verzerrungspotenzial, und deswegen sind wir zu dem Ergebnis, zu der Einschätzung gekommen, dass hier ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. Dazu kommen wir auch gleich, keine Sorge. Aber es ist schon wichtig und wohl auch angemessen, dass man zunächst über die Fragen spricht, die Herr Kaiser adressiert hat, zum Beispiel hinsichtlich dieser Publikation, die in einem bestimmten Kontext und in einem Zeitablauf von vier Jahren möglicherweise unterschiedlich gesehen wird. Herr Banik hat jetzt hier einen Erklärungsversuch unternommen. Also, das eine schließt das andere nicht aus. Wir kommen gleich noch zu diesen Informationen. Wir haben alle Zeit dieser Welt. Vor diesem Hintergrund, Herr Kaiser, bitte schön, zur Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht auch dazu vorher noch eine Anmerkung. Sie nennen das technisch; ich nenne das eine relevante Aufarbeitung der Studiendaten im Interesse der Patienten. Darum geht es hier; es geht hier nicht um Technik.

Herr Banik, Sie können die Publikation gern noch einmal nachlesen: Diese Grenzwerte, die Sie hier erwähnt haben und die, wie gesagt, völlig anders sind als diejenigen, die Sie vor vier Jahren hatten – da haben Sie das nämlich richtig zitiert –, existieren in dieser Publikation nicht, und in der Publikation wird auch kein Unterschied zwischen zufälligen und festen Effekten gemacht. Wenn Sie von der Q-Statistik sprechen, so ist dies völlig richtig. Vor vier Jahren hatten Sie nämlich noch die Q-Statistik mit herangezogen, auch in Ihren Abbildungen; jetzt finden Sie sie nicht mehr. Glücklicherweise hatten Sie die für die Stellungnahmen nachgeliefert, und da zeigt sich, dass sich, gemessen an der Q-Statistik, keine signifikante Interaktion zeigt. Was Sie tatsächlich hier gemacht haben, ist also zwischen den vier Jahren, dass Sie die Publikation falsch zitieren, dass Sie andere Grenzwerte angelegt und Verzicht auf das geübt haben, was Sie gerade gesagt haben und was im Methodenpapier steht. Dadurch tun Sie so, als wären diese Daten irgendwie nicht konsistent. Aber sie sind und bleiben konsistent.

Ich will noch eine Sache richtigstellen. Sie haben gerade gesagt, Sie hätten sich um zehn spezifische unerwünschte Ereignisse gekümmert, wir nur um vier, nämlich nur die negativen. Das ist falsch. Im Kommentar beschreiben wir die Auswahl der unerwünschten Ereignisse, die vorne im Ergebnisteil dargestellt werden. Wir haben transparent im Anhang nicht nur zehn, sondern über 30 unerwünschte Ereignisse beschrieben, und die Methodik beschreibt, dass sich eben für die anderen kein Unterschied zeigt. Das ist eben keine gerichtete – – Statistik/Auswertung/Auswahl/.... Sie haben nur eben keine positiven Ereignisse. Alle anderen sind keine relevanten Unterschiede; aber das ist genau das, was wir auch bei uns im Bericht beschreiben.

Ich habe aber noch eine Frage. Sie haben eben, Herr Lüftenegger, gesagt, inzwischen sind auch die 100-Wochen-Daten veröffentlicht. Warum sind sie nicht hier im Verfahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Die Daten sind vor ungefähr einem Monat auf einem Kongress veröffentlicht worden. Uns liegt der CSR noch nicht vor, und insofern sind die Daten bislang noch nicht eingereicht worden.

Herr Dr. Kaiser: Das heißt, es gibt eine Aufbereitung der Daten in einer Publikation, aber noch nicht aufbereitete Daten für Sie. – Das ist interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Ja, uns steht noch kein vollständiger Studienreport zur Verfügung.

Herr Dr. Kaiser: Okay.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Vielleicht darf ich noch eine Addition dazugeben. Die 100-Wochen-Daten sind auch ab der Woche 52 nicht mehr vergleichbar, da im Vergleichsarm, der bis zu Woche 52 in der Fortführung der Therapie bestand, alle auf Dolutegravir und Rilpivirin gewechselt wurden, sodass wir zu 100 Wochen 1 000 Patienten haben, die auf Dolutegravir und Rilpivirin gelaufen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nachvollziehbar, aber dann macht es auch keinen Sinn, sie heranzuziehen, um hier für eine Zusatznutzenauswertung zu sagen, deswegen bestätigt es das. Das macht keinen Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Lüftenegger.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Wir haben diese Daten diesbezüglich auch nicht erwähnt, sondern wollten einfach nur darstellen, dass diese Studie weiterläuft, inzwischen zwei Jahre, und dass die Aufrechterhaltung der viralen Suppression bei den Patienten weiterhin gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe an den pharmazeutischen Unternehmer noch eine Nachfrage zu dem, was Sie eben vorgetragen haben. Sie haben darauf hingewiesen, dass die Nebenwirkungen nicht schwer und nicht schwerwiegend waren. Das stimmt also insofern auch, als sich bei den SUEs und bei den schweren UEs kein signifikanter Unterschied gezeigt hat. Meine Frage bezieht sich aber darauf, dass es noch eine weitere Kategorie gibt und Sie auch speziell sozusagen auf den Toxizitätsbenefit für die Patienten abgehoben hatten, den man im Prinzip langfristig erwarten würde.

Jetzt ist meine Frage: Es gibt ja eine Kategorie, wo sich schon zeigt – zumindest jetzt aktuell in dem kürzeren Follow-up –, wie die Patienten die Nebenwirkungen wahrnehmen, und zwar bei der Entscheidung, eine Therapie abubrechen; also in der Kategorie „Abbruch wegen UE“. Da zeigt sich ein Nachteil eben speziell wegen psychiatrischer Erkrankungen und beim Gastrointestinaltrakt. Das heißt, das Kriterium besteht darin, dass die Patienten es so wahrnehmen, dass sie sozusagen die Therapie abbrechen. Könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): In Bezug auf die Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen haben wir Abbrüche jedweder Art gesehen, sowohl solche, die substanzvermittelt waren, als auch nicht substanzvermittelte. Im Rahmen der aufgetretenen Ereignisse, sowohl der gastrointestinalen als auch der psychiatrischen, haben wir sowohl welche, die substanzvermittelt waren, als auch solche, die von dem behandelnden Arzt als nicht substanzvermittelt wahrgenommen wurden. Darüber hinaus sind ungefähr die Hälfte dieser unerwünschten Ereignisse von Grad 1 und 2 gewesen.

Frau Dr. Müller: Sie heben jetzt auf die Relatedness- Beurteilung ab, dass sozusagen die Ereignisse nicht alle eine Relatedness zur Studienmedikation hatten und dass sie von relativ geringem Schweregrad waren, aber die Patienten hatten Ereignisse – ich lasse jetzt einmal außen vor, ob sie vom Arzt als related bewertet wurden oder nicht – unter Therapie, und zwar unter der Zweifachtherapie häufiger als unter der Vergleichstherapie, die sie dazu gebracht haben, die Therapie abubrechen. Das ist ja ein weiteres Kriterium, was sozusagen mehr einbezieht, wie es der Patient wertet, als diese objektiven Kriterien, ob etwas schwer oder schwerwiegend ist. Das hat sich für mich jetzt noch nicht so dargestellt, warum Sie da keinen Nachteil sehen, wenn der Patient selber aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu diesem Schritt greift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich noch einmal Herrn Lüftenegger das Wort geben und dann Herrn Stoll und Herrn Christensen zu den Sicherheitsprofilen befragen wollen. – Bitte schön, Herr Lüftenegger.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Vielen Dank. – Ich glaube, wir müssen an diesem Punkt feststellen, dass wir hier eine Population haben, die stabil gelaufen ist und die dann in 87 % der Fälle weder Dolutegravir noch Rilpivirin jemals eingenommen hatten, und keiner der Patienten hatte jemals diese Zweierkombination aus Dolutegravir und Rilpivirin. Daher ist es aus unserer Sicht nichts Erstaunliches in dem Sinne, dass 21 Patienten über eine Laufzeit von 52 Wochen aufgrund von Nebenwirkungen die Studie abbrechen, da sie eine komplett neue Therapie erhalten haben. Das ist auch nichts, was besonders außergewöhnlich ist, wenn man sich verschiedene Switch-Studien ansieht, wo eine komplette Therapie gewechselt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Entschuldigung, ich wollte Sie nicht unterbrechen; ich dachte nur, Sie wären fertig. – Herr Professor Stoll bitte.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, vielen Dank für die Gelegenheit, hier für die wissenschaftliche Fachgesellschaft Stellung nehmen zu dürfen. – Wir sehen und begleiten ja die Nutzenbewertung in der gesamten Zeit seit 2012 sehr aufmerksam und halten sie auch für ein sehr wichtiges Werkzeug, da sie ja einem ökonomischen Nutzen für die Gesamtheit und einer gerechten Allokation von Mitteln dienen soll. Ich denke, um jetzt vielleicht gleich auf die Diskussion einzugehen, da haben wir ja jetzt mit dieser Nutzenbewertung inzwischen das 16. Verfahren. Davon sind vier Verfahren mit einem positiven Nutzen für Medikamente im HIV-Bereich abgeschlossen worden, und diese vier Verfahren – das ist ja eine Minderheit von 25 %, denn dieses ist ja noch nicht abgeschlossen – betreffen nun ausgerechnet ausschließlich Rilpivirin und Dolutegravir. Ich denke, dass diese beiden Medikamente damit zu Recht wertvolle Medikamente im Einsatz der antiretroviralen Therapie geworden sind; sie werden von uns auch so eingesetzt.

Wir als wissenschaftliche Gesellschaft haben von uns aus darauf hingewiesen, dass Toxizitäten möglicherweise bestehen, die hier in diesem Verfahren gar nicht zur Sprache gekommen sind, und haben dort auch unter Beteiligung hier anwesender und deutscher Forscher dazu publiziert, dass manches, was hier unter der ökonomischen Beurteilung – deswegen hole ich so weit aus – sehr stark auf Studien und auf die Einhaltung bestimmter Regeln fokussiert, die auch ausblenden, was im klinischen Alltag geschieht, und es auch ausblenden muss, weil das natürlich methodisch sehr viel schwieriger zu erfassen und daher möglicherweise anders zu sehen ist. Insofern müssen wir, wenn wir jetzt sagen, diese Verfahren können uns etwas über den Nutzen dieser Mittel im späteren Einsatz vorhersagen, überrascht sein, dass die Kombination dieser eigentlich sich nicht irgendwo potenzierenden Medikamente nun zu diesem Signal führt, über das wir hier gerade gesprochen haben.

Deswegen würde ich noch einmal etwas zu diesem Versuch sagen wollen, Toxizität zu reduzieren. Dem muss man sich natürlich mit einem solchen Goldstandard, der seit 1996 mit dieser Dreifachtherapie mit zwei Nukleosidanaloga und einer Ankersubstanz besteht, vorsichtig nähern, weil dieser Standard sehr, sehr gut ist. Mit dem Versuch, ihn zu reduzieren, gab es schon mehrere Bruchlandungen. Insofern ist das Studiendesign aus meiner Sicht gut begründet gewählt worden – das ist auch mit uns Studienteilnehmern hier in Deutschland und international so kommuniziert worden –, um vorbehandelte Patienten zu haben, also ausgewählte Patienten, die ein möglichst geringes Risiko haben, irgendeinen Schaden davonzutragen, was virologisches Versagen und mögliche dauerhafte Resistenzen anbelangt. Den Nutzen – das muss man ganz klar sagen –, den man damit erreichen will, haben wir für vorhergehende Substanzen teilweise in der Langzeittoxizität erst in der klinischen Anwendung nach 10, 15 Jahren erkannt und diese Medikamente deswegen nicht mehr als bevorzugte Therapeutika gesehen. Das heißt, eine solche Studienbeurteilung nach 52 oder 100 Wochen wird uns dort vielleicht nicht sehr viel sagen können.

Nach dem Dossier war unsere Frage, die hier zum Teil auch mit Rückfragen schon beantwortet war, genau auch, was denn die Unterschiede in diesem Signal sind. Gerade wenn das, was Sie eben sehr richtig ansprachen, zu einem Abbruch bei den Probanden führt, dann ist das natürlich auf dem ersten Blick ein sehr starkes Signal, angesichts dessen man sagen kann, das scheint ja dann nicht so gut zu sein. Aber hier muss man natürlich sagen: Patienten wissen natürlich noch nicht, was sie an jetzt noch nicht verspürter kumulativer Toxizität irgendwann in einem Jahrzehnt haben werden, sind aber vom Einschlusskriterium her im Mittel ja schon sehr lange vorbehandelt und zufriedenstellend vorbehandelt gewesen, sodass sie möglicherweise dann mit schon vergleichsweise geringen, objektiv gesehen geringen Toxizitätsgraden, die aber dauerhaft sind und den Komfort einschränken, nicht zufrieden gewesen sind, weil wir eine Vorauswahl von Menschen haben, die zuvor zufrieden waren.

Insofern würde ich sagen, man sollte aus dem bisherigen Wissensstand sehr vorsichtig sein, hier zu sagen, dass das etwas ist, was auf jeden Fall eine schlechtere Wahl für die ja schon ausgesprochen eingeschränkte Indikation ist, die sich ja konsequenterweise aus diesem Studiendesign ergibt. Es ist ja ein Wechsel. Das ist nur für Patienten zugelassen, die eine stabile Therapie haben. Deswegen hat man sehr viele Patienten in diese Studie rekrutieren können, weil sie natürlich über die Risiken Bescheid wissen: Sie kennen aus ihrer Community entsprechende Fälle von schon länger Vorbehandelten und haben ein Interesse, so will ich einmal sagen, dort Toxizität zu sparen. Hier sollte man natürlich die Gelegenheit geben, dass das für Patienten auch eine Option bleibt. – Das wäre eigentlich meine Stellungnahme hierzu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Christensen, dann Frau Bickel und Herr Mayer.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Nach der sehr ausführlichen Stellungnahme meines Kollegen kann ich vielleicht noch versuchen, das ein bisschen für uns auch für die Praxis herunterzurechnen. Ich glaube, die Probleme dieser beiden SWORD-Studien sind schon genannt worden. Wenn man sich diese Studien anguckt – das Medikament ist zugelassen, man kann es einsetzen –, fragt man sich natürlich: Kann man das sicher tun. Ist das etwas, was im klinischen Alltag machbar ist, oder müssen wir in irgendeiner Form besorgt sein ob dieser Signale, die wir da in Bezug auf verschiedene Nebenwirkungen gesehen haben? Überrascht waren wir ehrlicherweise nicht. Es ist ausweislich der Zulassungsstudien der Einzelsubstanzen so, dass natürlich auch dort Nebenwirkungen aufgetreten sind. Es gibt ja diesen netten Spruch: Ohne Nebenwirkung auch keine Wirkung. Das ist natürlich auch bei den HIV-Medikamenten der Fall.

Vielleicht kann ich sehr praktisch ein Beispiel in Bezug auf Nebenwirkungen auf die Haut herausgreifen, den sogenannten Rash, also ein Hautexanthem, das auftreten kann und das auch ein kleines bisschen klassenimmanent ist. Es sind gerade die NNRTIs, bei denen es auftritt, und eine dieser Substanzen ist eben das Rilpivirin, was hier mit dem Dolutegravir auch getestet worden ist. Wenn man einen Blick in die Zulassungsstudie wirft, sieht man, dass das unter Rilpivirin bei 3 % der Patienten in diesen ECHO- und THRIVE-Studien aufgetreten ist; so hießen damals die Zulassungsstudien.

Das Rilpivirin ist damals mit Efavirenz verglichen worden; das war damals der Standard. Diejenigen, die hier schon länger dabei sitzen, wissen sicherlich noch, dass es lange auch zweckmäßige Vergleichstherapie gewesen ist. Der Rash – Efavirenz ist auch ein NNRTI – lag dann, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, bei 13 %. Das hat natürlich dazu geführt, dass man das Rilpivirin entsprechend auch gut bewertet hat. Wenn man Patienten, die diese Symptome jetzt in dieser aktuellen Situation nicht haben, denen es auf einer Dreifachkombination gut geht, auf ein solches Regime mit zwei neuen Wirkstoffen umstellt, dann haben sie natürlich additiv auch diese Nebenwirkungen. Das ist das, was man dann erwarten kann; also waren wir nicht überrascht.

Der nächste Punkt für uns ist dann folgende Frage: Was sind das für Nebenwirkungen? Sind das Nebenwirkungen, die wirklich schwer sind, ist das ein großes Problem im klinischen Alltag? Das ist es aber ehrlicherweise nicht oder nur bedingt. Vielmehr kann man viele dieser Nebenwirkungen behandeln, man kann durchtherapieren und muss nicht jedes Mal die Behandlung abbrechen. Es wird sicherlich in einem Studiensetting auch sehr viel eher passieren, dass jemand, der ein juckendes Hautexanthem bekommt, sagt, ich will das nicht mehr, ich möchte gerne, dass das abgesetzt wird. Insofern glaube ich, dass die hier erwähnten dann schon auch Nebenwirkungen sind, die wir auch in anderen Verfahren gesehen haben, in der Umstellungsindikation, und die man, wie gesagt, auch erwarten kann.

In der Praxis – das möchte ich noch einmal betonen – gibt es dieses Studiensetting ja nicht. Wir stellen ja keine Patienten ohne Umstellungsindikation um, sondern wir stellen natürlich Patienten wirklich nur dann um, wenn sie in irgendeiner Form einen Bedarf haben. Das heißt, dass entweder Nebenwirkungen aufgetreten sind oder die Wirkung nicht mehr stimmt. Dann wägt man natürlich auch ab und ist dann vielleicht eher bereit, entsprechend solche Nebenwirkungen zu tragen, die, wie gesagt, auch beim Einsatz dieser mit Zusatznutzen belegten Substanzen einzeln auftreten.

Dies gilt für Patienten, die davon profitieren. Es war ja auch eine Frage, die Professor Hecken aufgeworfen hat, inwieweit tatsächlich für Two-drug-Regime oder für so eine einzelne kleine Tablette mit zwei Wirkstoffen wirklich ein Bedarf vorhanden ist. Natürlich gibt es Patienten, die eben NRTI-Unverträglichkeiten haben; Professor Stoll sprach es gerade schon an. Die Basis unserer Dreifachtherapie sind ja nach wie vor die NRTIs, und für solche Patienten ist es natürlich durchaus eine valide Option, eben auch auf ein Two-Drug-Regime umzustellen.

Ich glaube, unsere größte Befürchtung war, dass wir, wenn wir einen Step-down von drei auf zwei machen, virologisches Versagen sehen, dass die Patienten Resistenzen haben werden. Zumindest das haben wir in den Studien nicht gesehen, und deshalb denke ich auch, dieser vorsichtige Aufbau, ein relativ gesundes Vergleichskollektiv zu wählen, was lange auf einer funktionierenden Therapie ohne Resistenzen ist, ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Herr Mayer, Herr Kaiser.

Frau Bickel: Ich wollte noch einmal nachfragen, weil Sie, Herr Professor Stoll, ja eben auch die Bewertung Dolutegravir und Rilpivirin angesprochen haben, die der G-BA schon vor einiger Zeit durchgeführt hat, und auch auf Ihre Ausführungen eingehen, Herr Dr. Christensen. Die Vorteile, die damals in diesem Verfahren gesehen wurden, waren einmal virologisches Ansprechen – da gibt es hier ja letztendlich keine Unterschiede –, aber auch Vorteile in Bezug auf den von Ihnen angesprochenen Hautausschlag. Das war positiv für Dolutegravir in dem Verfahren. Aber das ist auch gegen Efavirenz getestet worden; das sprachen Sie schon an. Ebenso gab es bei den psychiatrischen Erkrankungen sowohl bei Rilpivirin als auch bei Dolutegravir einen Vorteil. Das ist jetzt die erste Frage: Ist das auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz geschuldet? Die zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer lautet: Wie viel Prozent der Patienten hatten im Vergleichsarm eine Therapie mit Efavirenz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer will? – Herr Stoll.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Einen Teil haben Sie ja selber schon beantwortet. Es waren natürlich historisch früher andere Vergleichstherapien festgelegt. Auch da ist natürlich die Evolution, dass immer der State of the Art die Vergleichstherapie ist. Das waren zu Beginn eben das Efavirenz-haltige Regime, das für ZNS-Nebenwirkungen, die dort sehr häufig waren, bekannt ist. Hier ist ein gewisser

Unterschied. Zu den genauen Zahlen: Es sind auch hier gar nicht so wenige Efavirenz-haltige Regime in der Vortherapie gewesen; aber das wird Herr Lüftenegger, glaube ich, genauer sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Was die Raten an Efavirenz zur Baseline betrifft, so hatten wir im Dolutegravir-und-Rilpivirin-Arm 36 Prozent der Patienten und im Arm der fortgeführten Therapie 37 Prozent, die Efavirenz in ihrer Therapie hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Stoll.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Das Problem der NNRTIs ist der frühe Rash. Das heißt, man beginnt mit der Behandlung, und dieser Rash tritt in den ersten vier bis sechs Wochen auf. Wenn Patienten schon viereinhalb Jahre auf einer funktionierenden Therapie sind – es bekommt ja glücklicherweise nicht jeder einen Rash, der auf Efavirenz eingestellt ist –, dann ist dieser Effekt natürlich weg. Das heißt, Sie haben natürlich in dieser Gruppe dann auch eine Vorauswahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu? – Ja.

Herr Dr. Kaiser: Danke, dass Sie mich hereinnehmen. – Herr Christensen, auch zu Ihrer vorherigen Äußerung: Ich habe ein richtiges Problem damit, dass Sie ernsthaft beschreiben, diese Studien würden für eine Situation durchgeführt, die in der Realität gar nicht vorkommt. Ich meine, das stimmt. Ich glaube, das stimmt. Nur meine ich, dass man sich da doch einmal fragen muss, was das bedeutet. Werden die Patienten auch so aufgeklärt, „Sie nehmen an einer Studie teil, die eigentlich für die Fragestellung der Versorgung keine Aussage bringt.“?

Warum führen Sie denn nicht eine Studie bei Patienten durch – nicht Sie persönlich, aber nicht Sie, sondern Ihr Nachbar hat eben gesagt, wir haben als deutsche Zentren diese Studien ja unterstützt und mit konzipiert –, die eine Unverträglichkeit haben, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt? Für die ist doch so eine Frage hochrelevant, ob dann eine bestimmte neue Therapie gegenüber einem Wechsel auf das, was derzeit zur Verfügung steht, einen Vorteil bringt. Warum werden solche Studien nicht durchgeführt? Also, ich empfinde das wirklich als hochproblematisch.

Ebenfalls noch einmal: Das ist keine Verzerrung, sondern das, was Sie hier machen, ist Folgendes: Genau bei diesen Patienten – nur auf sie haben wir ja die Aussage bezogen – sehen Sie genau diese Probleme. Die stabil eingestellten Patienten, die Sie umstellen, bekommen mit der neuen Therapie ein Problem. In Klammern: Für die anderen Patienten haben Sie überhaupt keine Daten. Wenn man jetzt nämlich hinget und auf Basis dieser Daten etwas abzuleiten versucht, wird das ja hochschwierig: Sind sie denn genauso supprimiert? Haben sie denn das gleiche Nebenwirkungsprofil? Haben sie die gleiche Anfälligkeit für die Nebenwirkungen? Das wissen Sie doch überhaupt nicht.

Abschließend: Zu Dolutegravir/Rilpivirin war ja gesagt, da gab es einen Zusatznutzen, für Rilpivirin gab es keinen Zusatznutzen bei vorbehandelten Patienten; davon reden wir hier gerade. Bei Dolutegravir gab es einen sehr isolierten Zusatznutzen für eine Subgruppe, nämlich diejenigen, für die Tyrosinkinase-Inhibitoren zwingend die Vergleichstherapie und die durchzuführende Therapie sind. Von der Gruppe reden wir hier auch gerade nicht. Wir reden hier von etwas anderem. Deswegen ist die Aussage, das seien eigentlich zwei Therapien, für die es einen Zusatznutzen gab, für das, worüber wir jetzt gerade mit diesen Studien reden, irrelevant, weil dieser Zusatznutzen in dieser Situation gar nicht festgestellt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stoll bitte.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Ich antworte einmal für uns beide auf Ihre Frage, Herr Kaiser. Sie kommen aus dem Dilemma, das Sie gerade ansprachen, auch mit dem von Ihnen vorgeschlagenen Design natürlich nicht oder nur scheinbar heraus, wenn Sie Patienten nehmen, die Unverträglichkeiten haben. Das ist eine sehr viel heterogenere Gruppe, die Sie da nehmen, und das ist leider nicht unabhängig davon, wenn Unverträglichkeiten bestehen, dass dies Patienten sind, die ein erhöhtes Risiko haben oder hätten, auch virologisch zu versagen, weil sie aufgrund der Unverträglichkeit eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, dass sie das nicht mehr komplett einnehmen konnten oder dieses ganze Umstellungsverfahren, was ja dann auf den Punkt erfolgen muss, möglicherweise nicht lange genug tolerieren können. Da haben Sie dann auch wieder eine sehr große Selektion.

Deswegen ist tatsächlich dieses artifizielle Geschehen, dass man hier Patienten gesucht hat, die auf einer stabilen Therapie sind, die aber eben wissen, dass sie eine jahrzehntelange Therapie vor sich haben, und sie darüber aufklärt, welche Vor- und Nachteile es mit sich bringen kann, eben auf dem bereits vorher gewählten, gut funktionierenden Schema zu bleiben, was potenziell – also numerisch eine Substanz mehr und damit potenziell mit diesen beiden Nucleosidanaloga, die das ja waren – ein höheres Toxizitätsrisiko hat, ohne das Risiko eines virologischen Versagens erhöht zu haben. Bisher wird noch davon ausgegangen, dass man sich diesem sehr vorsichtig nähern will. Also, das ist genau der Punkt, den ich darauf antworten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser noch mal.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann das nicht nachvollziehen. Der Hersteller hat es ja selber vorgemacht, und zwar im Verfahren zu Dolutegravir. Da hat er bei vorbehandelten Patienten in einer Patientengruppe, die entweder Unverträglichkeit hatte oder nicht ausreichend supprimiert war, erkannt, dass eine Umstellung der derzeitigen Therapie erforderlich ist. Ich meine, das haben wir doch täglich in der Praxis: „Kommt ein Mann zum Arzt ...“ oder „Kommt eine Frau zur Ärztin ...“, und dann ist das Therapieergebnis aktuell nicht ausreichend, sei es, weil es von der Wirksamkeit nicht ausreichend ist, oder sei es, weil es von den Nebenwirkungen her nicht tolerabel ist. Dann stellen Sie sich doch die Frage: Was mache ich jetzt? Dann haben Sie zwei Welten: Sie haben eine Welt, Sie haben jetzt das zur Verfügung, was Sie derzeit machen können; und genau das ist in dieser Dolutegravir-Studie gemacht worden, die 2014 hier zur Bewertung war, Vergleichsgruppe, und Sie haben in der Interventionsgruppe das neue Arzneimittel angewandt. Genau das ist bei dieser Gruppe getan worden, die mit diesem Problem aktuell in die Praxis gekommen ist. Ich verstehe das Argument nicht, dass das nicht möglich sein soll, insbesondere, weil es, wie gesagt, derselbe Hersteller ja gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, zumal gesagt wurde – ich will da nur anknüpfen –, diese Patienten ohne Umstellungsindikation gibt es eigentlich in der Praxis nicht. Ich meine, deshalb kommen wir ja auf diese Diskussion. Das ist eben der Punkt. Wir haben natürlich jetzt – bei allem bescheidenen Sachverstand – die langfristigen toxischen Wirkungen; das mag ja alles sein. Aber es ist ja eben in einem Wortbeitrag gesagt worden: Trotz dieser Wirkungen ist eben, wenn ein Patient auf so einem Dreier-Kombinationsregime oder worauf auch immer sauber läuft, üblicherweise nicht der Therapiestandard, dass man dann sagt, so, jetzt gucken wir mal auf die Langzeitwirkungen, und dann stellen wir um. Das ist ja gerade die Gruppe, die uns dann eben hier diese Probleme macht. Wenn man das als Eskalation begreifen würde – das wäre es ja –, sodass man sagte, okay, du hast die klassische Dreier-Kombination oder was auch immer, und da gibt es Unverträglichkeiten, und man daraufhin umstellte, dann hätte man aus meiner Sicht einen sauberen Vergleich. – Aber Herr Christensen noch einmal.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht kann ich dazu ganz kurz Stellung nehmen. Ich bin nicht an der Studienkonzeption beteiligt gewesen. Das sind ja Zulassungsstudien eines Herstellers; vielleicht ist es auch gut. Aber manchmal wäre ich auch gern dabei; dann würde ich vielleicht noch das eine oder andere auch anders machen.

Nichtsdestotrotz glaube ich, dass es schon schwierig ist, denn wenn Sie Patienten haben, die in irgendeiner Form warum auch immer umgestellt werden müssen, dann ist das eine individuelle Therapieentscheidung. Das heißt, Sie bringen da sehr viele Punkte zusammen, ob das eine Resistenzsituation ist, ob es Nebenwirkungen gibt. Selbstverständlich können Sie solche Patienten nicht irgendwie auf ein fixes Regime umsetzen: Da ist ein Patient dabei, der noch ein Medikament bekommt, da gibt es Wechselwirkungen. Also, das wäre schon unethisch, so eine Studie zu konzipieren. Sie haben einen großen Topf von Patienten, die alle Probleme haben, und Sie switchen alle auf ein Regime: Das ist ja nichts, was in der Praxis und in der Klinik tatsächlich passiert.

Worauf ich hingewiesen hatte, war einfach die Tatsache, dass es meines Erachtens, wenn man nur Studien zur Therapieumstellung hat und versucht, Nebenwirkungen zu wichten, durchaus sinnvoll ist, nochmal auf die Studie zu gucken, gewissermaßen darauf, wie die einzelnen Substanzen performt haben, und dann zu schauen: Gibt es da irgendwelche Überraschungen oder nicht? Das war das, worauf ich noch hinweisen wollte. Wie gesagt, gab es da für uns keine Überraschungen. Alles, was wir da gesehen haben, sind keine zusätzlichen, additiven Dinge gewesen. – Das war also mein Punkt, den ich da machen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darf ich jetzt noch etwas anmerken, was ethische Bedenken und sonstige Dinge angeht? Wir haben es bei der letzten Bewertung von Dolutegravir gesehen. Da war ja zVT eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen. Das war ja perfekt, wie das da in der Studie gelaufen ist, trotz der Limitationen, die Sie jetzt beschreiben: Da sind ja die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der Patienten, egal, weshalb da eine Umstellungsindikation infrage kam, perfekt abgebildet worden. Also, das war ja auch das, was Herr Kaiser sagen wollte: Es geht, aber – Gut. – Herr Stoll noch einmal, und dann machen wir weiter. – Herr Mayer, ich habe Sie nicht vergessen.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Es ist aber mit vorhergehenden Studien nicht ein Zweifachregime und eine Deeskalation untersucht worden. Das ist, glaube ich, der Unterschied zu dieser Studie. Es gab Kohortenanalysen, wo von Patienten so hinterfragt wurde – das ist gerade das, was Sie ansprachen; die Patienten lassen dann das weg, was sie nicht vertragen –, dass Dolutegravir als Monotherapie gegeben wurde, und das führte zu virologischem Versagen, was in diesem Fall dann ein Klassenversagen gegen die Integrasehemmer wäre, was natürlich genau das ist, was man aus Sicherheitsgründen nicht erreichen wollte. Insofern ist es, wenn man laufen lernt, sinnvoll, erst mal wenige Schritte mit irgendeinem Sicherungsseil zu machen. Ich bin mir sehr sicher, dass die nächsten Schritte kommen. Aber darüber habe ich natürlich nicht zu entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn man laufen lernt, ist es immer gut, die ersten Schritte in einer gewissen Geborgenheit zu tun. Auf der anderen Seite ist es ja so: Wir argumentieren hier jetzt relativ lange schon mit einem Pseudoendpunkt – das soll gar nicht abwertend sein –, der die Verringerung der Langzeittoxizität ist, wo ich sage, ja, okay, wenn wir den Endpunkt haben, dann müssen wir eine Studie haben, die dann zehn Jahre, 15 Jahre laufen muss, und dann sehen wir eben, ob man mit der Sicherung laufen kann oder nicht laufen kann. Dann ist eben die Frage: Welchen Endpunkt betrachte ich, und kann ich das vernünftigerweise hier machen? – Aber jetzt gehen wir mal weiter in den Wortmeldungen. – Herr Mayer, Frau Bickel, Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Das meiste ist tatsächlich schon gesagt worden. Ich darf da auch noch kurz darauf verweisen, dass die 2014er-Studie für Integrasehemmer-geeignete Patienten auch ein vergleichbares Design sein könnte, wobei man kein hohes Risiko eingeht. Wenn letztendlich die vorherige Therapie kein Integrasehemmer war, der versagt hat, dann würde man das Risiko ja auch ein bisschen minimieren, wenn man deeskaliert; das wollte ich nur sagen. Wenn man Raltegravir-Versager hatte, ist das Risiko, hier Dolutegravir einzusetzen, natürlich höher; das ist völlig klar.

Aber ich habe noch eine Frage an Herrn Stoll. Sie hatten vorher gesagt, dass es sehr nachvollziehbar gewesen ist, dass die Patienten hier mehr Nebenwirkungen erfahren. Ich hätte jetzt eher gesagt, dass Patienten, die stabil eingestellt sind, eine potenziell immer noch lebensbedrohliche Erkrankung haben, doch eher relativ schwer zu rekrutieren sind und dass sie auch weiche Kernfaktoren brauchen, um sozusagen für eine Studienteilnahme motiviert zu werden, welche dann – und die Zulassung hat es ja gezeigt – natürlich nicht im virologischen Ansprechen liegen können, aber eben andere weiche Faktoren, die möglicherweise eben eine Tendenz zu Nebenwirkungen, eine Tendenz zu Unverträglichkeiten haben, irgendetwas, was nicht hart genug ist, um die Therapie abubrechen, aber was letztendlich schon irgendwie latent eine Unzufriedenheit beinhaltet. Trotzdem haben diese Patienten, die sich sozusagen motivieren ließen, weil sie möglicherweise mit der Vortherapie irgendwie nicht so ganz zufrieden waren, vermehrt die neue Therapie abgebrochen. Das heißt, sie haben, obwohl sie möglicherweise – ich will das einmal subjektiv sagen – als Motivationsgrund, um daran teilzunehmen, irgendeine latente Unzufriedenheit hatten, trotzdem eher die neue Substanz abgebrochen als die alte, was ja jetzt eher kontraintuitiv wäre. Von daher ist für mich sozusagen das Design, zu sagen, die mussten ja alle abbrechen in der Kontrollgruppe, nicht so richtig nachvollziehbar, wenn ich ganz ehrlich bin.

Herr Christensen, Sie haben vorher gesagt, wenn Sie dabei gewesen wären beim Design, hätten Sie vielleicht manches anders gemacht. – Ich glaube, Herr Stoll, Sie haben Beratertätigkeiten auch bei ViiV Healthcare. Das heißt, Sie hätten da möglicherweise, wenn Sie sich mit Herrn Christensen abgesprochen hätten, hinsichtlich des Designs etwas machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stoll bitte; direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Da es eine randomisierte Studie ist, kommen Sie natürlich aus dem Dilemma nicht heraus, dass Sie zu einer Baseline dann auch Patienten zu haben – – Wenn sie jetzt nur auf Unzufriedene rekrutiert hätte, dann wären 50 Prozent natürlich höchst unglücklich gewesen, dass sie nun per Losentscheid auf der Therapie bleiben, mit der sie unzufrieden sind. Es war gerade Einschlusskriterium, dass sie mindestens sechs Monate – ich weiß nicht, wie lange die Zeit der stabilen Vorbehandlung jetzt realiter genau war; es war deutlich länger – bereits eingestellt sein mussten, und es war eben eine Mischung aus Einsicht in so ein strategisches Geschehen, was ja für eine lange eigene Therapieperspektive noch eine Bedeutung hat. Das andere kann man dabei nicht völlig ausschließen, dass natürlich auch welche dabei sind, die sich gesagt haben, na, vielleicht wird es damit weniger – aber das mag ja schon das Gefühl sein, ach, wenn es ein bisschen weniger Chemie ist, umgangssprachlich gesagt, ist das vielleicht gut –, und dann war es eben doch nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Frau Bickel und dann Frau Müller.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage an die Kliniker. Wenn Sie im Label behandeln, Sie also weder eine Umstellungsindikation wegen Nebenwirkungen noch eine Umstellungsindikation wegen Therapieversagens haben, was könnten das denn noch für Patienten sein, außer dass sie möglicherweise langfristig Folgeschäden aufgrund einer Dreierkombination und jetzt eben Reduktion eines

Wirkstoffes haben? Was könnten das sonst noch für Patienten sein, oder wen würden Sie darauf einstellen, allerdings unter dem Blickwinkel, dass es im Label sein muss?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich glaube, man muss noch einmal sagen, dass tatsächlich die meisten Patienten auf ihrem Dreifachregime gut laufen und dass das nach wie vor auch in der Leitlinie erst einmal die Therapie der Wahl ist. Nebenwirkungen spielen im Label keine Rolle, sondern es geht um Patienten, die keine Resistenzen gegen diese beiden Substanzen haben. Es müssen Patienten sein, die über eine längere Zeit virologisch supprimiert sind; es müssen Patienten sein, die keine Hepatitis-B-Infektion haben. Es gibt, wie Sie schon richtig gesagt haben, natürlich Patienten, die eben andere Medikamente nicht vertragen. Aber es gibt auch jene Patienten, die tatsächlich Angst vor Langzeittoxizitäten haben, sodass für solche Patienten, wenn sie die Möglichkeit haben, zwei statt drei Substanzen mit gleicher Wirksamkeit einzunehmen, dies durchaus interessant sein kann. Aber wir reden hier eben nicht von der Mehrheit der Patienten; das muss man noch einmal so deutlich sagen. Das ist eben noch kein breites Therapieprinzip – ich betone, noch; wir wissen nicht, was in den nächsten zehn Jahren passieren wird –, Patienten auf ein Two-Drug-Regime umzustellen, sondern es sind diese einzelnen Patienten, bei denen wir das machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Also klar, jetzt hier von der Indikation funktioniert es ja auch nicht. Aber warum nicht? Wäre das nicht irgendwie ein Ziel, es im Label auch in der Firstline anzuwenden? Wäre das nicht irgendwie anzustreben in „two drug“? Oder hat man da doch mehr Angst, dass irgendwann ein virologisches Versagen zustande kommt?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Es gibt solche Studien, wo genau das probiert wird, Two-drug-Regime auch in der Firstline einzusetzen. Da ist sicherlich ganz viel im Gang. Professor Stoll sprach es schon an: Damit würde man nicht beginnen wollen, sondern man beginnt natürlich zunächst einmal vorsichtig. Deshalb war mein Statement dazu, dass ich durchaus die Konzeption der Studien zur Testung der antiviralen Wirksamkeit für diese Zweifachkombination gut verstehen kann. Aber es gibt auch andere Substanzkombinationen, die getestet werden. Das ist also etwas, was sicherlich auch – weiter untersucht werden wird/Zukunft hat/ Wie gesagt, ob das kommen wird, ob es breit kommen wird, weiß ich nicht – ich kann auch nicht in die Zukunft schauen –, aber es wird zumindest getestet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger ergänzend.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Um den Punkt von Frau Bickel aufzugreifen: Two Drug Regimes werden in der Tat auch für naive Patienten entwickelt, in einer anderen Kombination aus Dolutegravir und Lamivudin. Diese Studien haben bereits ihren primären Endpunkt erreicht und sind bereits veröffentlicht worden, und hier konnte eine sehr gute und sehr vergleichbare Wirksamkeit gegenüber einer Triple-Therapie gezeigt werden. Darüber hinaus gibt es noch weitere Ansätze mit Carbotegravir und Rilpivirin; hier sprechen wir von langfristigen Depotinjektionen. Auch hierzu laufen gerade drei Zulassungsstudien. Das heißt, wir sehen das hier jetzt nicht nur beschränkt auf eine stabil vortherapierte Population, sondern sehen durchaus eine breitere Anwendung.

Vielleicht darf ich noch eine Anmerkung zu dem vorhergehenden Punkt äußern, nämlich zur Umstellindikation und der Motivation von Patienten. Tatsächlich sehen wir aus unserer Sicht mehr Motivation,

in eine Therapie zu wechseln, beispielsweise auf den Two-drug-Regiment. Globale Umfragen haben ergeben, dass circa 70 % der Patienten sich durchaus besorgt in Bezug auf Lanzeittoxizitäten zeigen. Auch in den Leitlinien sieht man, dass eine Therapie bei möglichst minimaler Belastung des Patienten durchgeführt werden soll. Auch hier sehen wir einen klaren Vorteil von Two Drug Regimes. Darüber hinaus zeigen, obgleich wir unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm sehen, alle Patient Related Reported Outcomes, also alle Befragungen der Patienten, in eine gegenteilige Richtung, wo die Patienten sagen, dass sie unter Dolutegravir und Rilpivirin tendenziell besser aufgestellt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bis auf die Therapieabbrüche; da bin ich wieder bei Herrn Mayer. Das ist eben der Punkt: Alles das, was Sie sagen, ist intuitiv. Also, da wäre für mich klar: Wenn ich die Alternative hätte und mir jemand sagen würde, okay, du hast die Alternative, jetzt auf zwei ja auch nicht trivialen Wirkstoffen zu laufen – wir sprechen ja hier nicht über weiße Salbe, sondern über Wirkstoffe, die auch mit Nebenwirkungen verbunden sind –, dann ist es zunächst einmal intuitiv plausibel, dass ich das mache. Da ist eben der Punkt derjenige, den Herr Mayer eben angesprochen hat: Wenn ich mir die spezifischen UEs angucke, dann sage ich: Okay, komm, kannst dich darüber streiten, wie schwerwiegend das Hautjucken ist; bei den psychischen Dinge muss man ein bisschen mehr aufpassen, weil wir da ja durchaus Signale gesehen haben. Aber da sind wir eben auch gegenüber der alten zweckmäßigen Vergleichstherapie schon meilenweit von den Therapiestandards von vor etlichen Jahren entfernt; denn wir haben Efavirenz damals wegen der ZNS-Nebenwirkungen rausgeschmissen. Das haben Sie ausdrücklich beschrieben, Herr Stoll.

Aber umso schwieriger ist es für mich, zu verstehen, dass gerade die hochmotivierten Patienten, die sich eben Sorgen machen und sagen, ja, ich will so ein Langfristregime mit drei Wirkstoffen möglicherweise nicht haben, dann eben die Therapie abbrechen. Das ist für mich der Widerspruch, über den wir sicherlich noch diskutieren müssen. Das kann natürlich Ursachen haben, die wir nicht abbilden können, aber sei's drum. – Ich habe jetzt Frau Müller und dann Herrn Kaiser.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur noch eine kurze Nachfrage zu dem doch relativ hohen Anteil von Patienten im Comparator-Arm, wenn ich das richtig verstanden habe, die Therapieregime mit Efavirenz bekommen haben. Ich habe es doch richtig verstanden, dass das 37 % sind? Nun wissen wir ja – das wurde von Ihnen ja auch noch einmal bestätigt –, dass Efavirenz bezüglich der Nebenwirkungen relativ problematisch ist. Nun haben wir hier eine Zweifachkombi ohne Efavirenz.

Wie erklären Sie sich – – Also, da würde man doch tendenziell eher – ich meine, Herr Hecken hat es ja noch gesagt – eine Zweifachkombi gegen Dreifachkombi nehmen, und noch dazu wegen Efavirenz – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerade wenn ich mir die psychischen Dinge angucke und dann Efavirenz sehe, was wir wegen dieser psychischen Nebenwirkungen als zVT bestimmt haben, dann wird es, Entschuldigung, für mich völlig inplausibel.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich kurz noch mal etwas dazu sagen. Ich sprach den Aspekt der Hautexantheme schon an. Man darf sich das nicht so vorstellen, dass Sie bei einem Medikament wie Efavirenz bei jedem Patienten Nebenwirkungen sehen. Das Problem ist tatsächlich, dass, wenn Sie solche Studien machen und die Patienten neu darauf eingestellt werden, dann eben viele mit einem Rash und mit psychiatrischen Problemen rausfliegen. Aber es gibt natürlich auch Patienten, die vier Jahre auf Efavirenz super laufen und denen es damit hervorragend geht; die haben gar nichts. Angesichts dessen, dass in solchen Studien die Patienten im Schnitt 4,5 Jahre vorbehandelt sind, dann haben Sie einfach eine Präselektion dieser Patienten, die sich eben auch unter sol-

chen Regimen recht wohl gefühlt haben. Ansonsten hätten sie ja schon vorher gewechselt, haben sie aber nicht. Dann haben Sie einen Bias darin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Banik ergänzend und dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Obwohl Herr Christensen das eigentlich auch schon beantwortet hat, will ich noch kurz auf Frau Müller antworten, dass eben genau diejenigen Patienten, die zu diesen Ereignissen neigen, ja schon ausselektiert sind und es deshalb in der Studie eben nicht mehr haben. Das ist das Phänomen, was wir auch bezüglich der Abbrüche sehen. Es ist ja nicht so, dass wir überproportional viele Abbrüche im Dolutegravir/Rilpivirin-Arm haben, sondern wir haben sozusagen eine unterproportionale Anzahl im Vergleichsarm, weil eben diese Vorselektion stattgefunden hat. Insofern ist es eben auch vergleichbar mit der Vorgeschichte, und zu diesem Schluss ist ja auch die CHMP gekommen, indem sie gesagt hat: Wir sehen keine neuen Signale, wir finden diese Kombination unbedenklich.

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

Herr Dr. Kaiser: Das ist für mich auch nicht unerwartet, was hierbei herauskommt. Wir drehen uns ja immer wieder weiterhin im Kreis. Wir sind einfach in einer Situation, in der unsinnige Studien gemacht werden, unsinnige Studien für die Fragestellung der Nutzenbewertung, nämlich bei tatsächlicher Behandlung von Patienten. Das Problem ist, dass der Hersteller in seinem Dossier auf Basis dieser unsinnigen Studie behauptet, er hätte einen Zusatznutzen für die Patienten, die er gar nicht untersucht hat. Das ist das Problem, vor dem wir hier stehen.

Wir haben ja nicht gesagt, diese Studien bewiesen, dass für Patienten, die eine Umstellungsindikation haben, Dolutegravir/Rilpivirin die schlechtere Wahl wäre. Nein, dafür haben wir gar keine Daten vorliegen. Für die Situation, wo man nicht umstellen würde, zeigen diese Studien – das hat nichts mit Bias zu tun –: Ein stabiles System zu verändern ist problematisch. Das ist nicht unerwartet. Aber warum macht man diese Studien? Warum kommt man nicht endlich einmal dazu?

Noch einmal: Vor vier Jahren gab es das Beispiel. Ich kann das, was Sie sagen, Herr Stoll, wirklich nicht nachvollziehen. Natürlich kann man Patienten so selektieren; auch bei anderen Indikationen wird das vorgemacht. Man kann entweder Patienten so selektieren, dass eine bestimmte Therapie die relevante ist, auch für die Vergleichsgruppe, oder man macht es offener und hat dann eben auch eine patientenindividuelle Therapie. Es gibt doch in anderen Indikationen diese Beispiele. Warum schaffen wir es in der HIV nicht, zu einer anderen Behandlung zu kommen? Andere machen das auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich an dieser Stelle, Herr Kaiser, dann durchaus zwischen einer Studie, aus der wir Vernünftiges für die Nutzenbewertung ableiten können, und einer Zulassungsstudie differenzieren möchte. Wenn wir jetzt eben sagen, bei der Zulassung war das Ziel, die Nichtunterlegenheit der Zweierkombination gegenüber der Dreierkombination zu zeigen, dann kann das durchaus ein zielführender Ansatz sein. Ob er dann für die Nutzenbewertung geeignet ist, ist eine andere Frage. Für die Zulassung hat es ja offenbar gereicht, die Nichtunterlegenheit nachzuweisen, weil da eben bestimmte Effekte bei den Nebenwirkungen anders gesehen wurden; das ist so. Für die Nutzenbewertung bin ich relativ nah bei Ihnen, ohne mich jetzt in irgendeiner Weise parteiisch zu machen. Ich darf mir das Wort von „unnützen Studien“ oder von „nicht zielführenden Studien“ nicht zu eigen machen; das ist ja ganz klar. Wenn die Regulatoren für die Zulassung sagen, okay, beweise einmal die Nichtunterlegenheit, egal mit wem, dann ist das okay; aber für uns ist es wenig aussagekräftig. – Okay. Dann sehe ich Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Mich würde noch Folgendes interessieren: Sie sagten, die HIV-Patienten werden älter, sind morbider, haben wahrscheinlich auch mehr Medikamente; da könnte ja eine Zweierkombination gegenüber der Dreierkombination Vorteile haben, weil potenziell weniger Medikamenteninteraktionen auftreten können. Mich würde interessieren: Wie morbide waren die Patienten, wie viel Indikationen hatten sie gleichzeitig? Vielleicht können Sie auch sagen, wie viele Medikamente sie durchschnittlich hatten. Haben Sie daraus Erkenntnisse, dass die Zweierkombination weniger Medikamenteninteraktion hatte als bei einer Dreierkombination?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Insgesamt waren die Patienten im Schnitt 43 Jahre alt und hatten zu Baseline einen guten Immunstatus von um die 600 CD4-Helferzellen. Insgesamt war der Gesundheitsstatus dieser Patienten relativ gut. Über die Komedikation zu Baseline kann ich leider nicht viel sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, gut. – Noch einmal Frau Boldt bitte, anschließend Herr Bartmann.

Frau Dr. Boldt: Vielleicht zur Einschätzung der Kliniker: Können Sie Unterschiede von Zweierkombination zu Dreierkombination sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Das werden Sie sicherlich nicht in dieser Studie sehen, weil die Zielsetzung, wie ich glaube, eine andere war. Man darf einmal davon ausgehen, dass da sicherlich eher Patienten aufgenommen worden sind, die keine schweren Komorbiditäten und Ähnliches haben, weil Sie damit wahrscheinlich auch ein Studien-Outcome massiv verändern können. Man weiß das aus vorherigen Studien, man kennt das, welche Wechselwirkungen diese Medikamente haben, und es gibt – Herr Stoll hat es erwähnt – gute Untersuchungen dazu, dass eben die HIV-Patienten auch in Deutschland älter werden, mehr Medikamente bekommen. Insofern sind es eher erst einmal theoretische Erwägungen, dass man diese Zweifachkombination eben zum Beispiel bei Patienten einsetzt, die viele Komorbiditäten und Medikamente haben. Es wurde vorhin auch schon erwähnt, was das für Patienten sein könnten, die von einer solchen Zweifachtherapie profitieren; das wäre tatsächlich eine derartige Patientengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Meine Frage zielt in eine ähnliche Richtung, bezieht sich also auch auf Zweier- bzw. Dreierkombination. Man kann sich ja vorstellen, dass eine Zweierkombination vielleicht deswegen günstiger sein könnte, weil dann auch das Risikoprofil von dem dritten Partner wegfällt. Aber es könnte auch sein, dass diese Dreierkombination ein ausgewogenes Verhältnis darstellt, etabliert ist. Meine Frage zielt jetzt darauf, inwieweit sich dann die Zweierkombination eignet. Inwieweit eignen sich also diese beiden speziellen Wirkstoffe Rilpivirin und Dolutegravir? Sind sie besonders gut geeignete Kandidaten, zusammenzugehen und in einer solchen Darreichungsform angewendet zu werden? Ich frage das auch bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen und speziell der potenziell neurotoxischen Kapazität oder dieses Potenzials der beiden Substanzen. Es geht also im Zusammenhang mit den psychiatrischen und neurologischen Effekten, die wir hier finden, um die Frage der Hirngängigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Was die Daten oder die Evidenzlage von Dolutegravir und Rilpivirin betrifft, so haben wir unsere beiden Zulassungsstudien. Darüber hinaus gibt es Fallberichte und kleinere Kohorten, die diese Substanzkombination bereits untersucht haben. Auch hier hat man ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil in Kombination mit Carbotegravir und Rilpivirin gesehen. Da gibt es inzwischen Daten über drei Jahre. Auch diese Kombination aus Carbotegravir und Rilpivirin wurde insgesamt sehr gut vertragen.

Was die Gehirngängigkeit anbetrifft: Ja, so haben wir für beide Substanzen eine gute Penetration des ZNS. Wir sehen aber in den uns vorliegenden Studien und auch in den Kohortenstudien, sofern berichtet, keine zusätzlichen Signale in Bezug auf Depressionen oder andere psychiatrische Erkrankungen, die über das hinausgehen, was man in den Fachinformationen der einzelnen Substanzen oder auch in den Zulassungsstudien von Dolutegravir oder Rilpivirin gesehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das okay, Herr Bartmann? – Okay. Dann schaue ich noch einmal in die Runde. – Keine Wortmeldung mehr.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal die Diskussion der letzten eine Stunde und 15 Minuten zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Ingenhaag.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion und die Möglichkeit, hierzu abschließend Stellung zu nehmen.

Gern fasse ich aus unserer Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte zusammen. Juluca zeigt aus unserer Sicht signifikante patientenrelevante Vorteile. Die Two Drug Regimes können langfristig zu Vorteilen gegenüber klassischen Triple-Therapien führen. Juluca bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten, und wir haben dargelegt, dass die beobachteten Nebenwirkungsraten zum Großteil von Grad 1 und 2 sind und die Unterschiede zur zVT aus einer Positivselektion der Studienpopulation über einen Reporting Bias resultieren. Aus unserer Sicht führt dies in der Gesamtschau zu einem Zusatznutzen für Juluca. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank für die spannende Diskussion jetzt in der letzten guten Stunde. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was jetzt hier diskutiert worden ist. Danke schön, dass Sie da waren, und gute Heimfahrt.

Schluss der Anhörung: 15:18 Uhr