

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Doravirin & Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Mai 2019  
von 13:46 Uhr bis 14:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Henschel

Frau Dr. Moroni-Zentgraf

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

Frau Dransfeld

Herr Mattern

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

Herr Dr. Funke

Frau Groebner

Frau Dr. Steck

Herr Weißflog

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

Herr Prof. Dr. Stellbrink

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):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:46 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine Damen und Herren! Wir kommen jetzt zu Punkt 4.1.4 der heutigen Tagesordnung, der mündlichen Anhörung zu Doravirin & Doravirin, Lamivudin und Tenofoviridisoproxil, also Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind.

Ich darf Sie herzlich willkommen heißen und mich bei Ihnen entschuldigen, dass wir Sie ein bisschen haben warten lassen. Wir sind heute Morgen ein bisschen in Verzug geraten. Das passiert manchmal, weil Anhörungen zeitlich nicht immer 100-prozentig planbar sind. Sehen Sie uns das deshalb bitte nach. Mein Name ist übrigens Christian Zahn. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken, der einen anderweitigen Termin hat. Ich bin unparteiisches stellvertretendes Mitglied des G-BA.

Zum heutigen Stellungnahmeverfahren hat es sechs Stellungnahmen gegeben, und zwar von MSD Sharp & Dohme, von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, von Boehringer Ingelheim, von Gilead Sciences und vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bevor wir beginnen, weise ich formal darauf hin, dass wir hier wie immer ein Wortprotokoll führen. Das hat zur Folge, dass ich Sie herzlich bitte, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, bevor Sie anfangen zu sprechen, immer Ihren Namen sagen und die Organisation benennen, die Sie vertreten; denn sonst ist es für die Protokollanten hier ausgesprochen schwierig.

Ich möchte nun zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Funke, Frau Groebner, Frau Dr. Steck und Herr Weißflog anwesend, für den klinischen Bereich Herr Professor Stellbrink von der Deutschen AIDS-Gesellschaft und Herr Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. Von Boehringer sind Herr Dr. Henschel und Frau Dr. Moroni-Zentgraf anwesend – ja –, von Gilead Sciences Frau Dransfeld und Herr Mattern – ja. Der vfa ist nicht anwesend; die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner kommen vielleicht noch. Aber sie sind im Moment nicht anwesend.

Wir kommen zur Anhörung. Wir fangen ja immer an, indem Sie Stellung nehmen. Bevor wir das aber tun, würde ich gerne einige wichtige Punkte für die Anhörung hier benennen und Fragen stellen, und zwar an die Kliniker: Gibt es aus der Praxis Hinweise darauf, dass Doravirin ein anderes Nebenwirkungsprofil hat als die bisherigen NNRTIs? Neben dieser Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer folgende Frage: Sind weitere Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder für therapieerfahrene Patienten geplant? Das sind die beiden Fragen, die ich an Sie zu richten habe.

Wer von Ihnen wird das Eingangsstatement vortragen? – Herr Weißflog. – Dann haben Sie jetzt das Wort. Bitte schön.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich das aber gleich mache, möchte ich Ihnen die Kollegen vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Das sind ganz links von mir Monika Groebner, die im Bereich HTA maßgeblich für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war, links neben mir meine Kollegin Natalie Steck aus dem Bereich Market Access, dort für das Thema HIV zuständig, sowie rechts von mir mein Kollege Benedikt Funke, im Bereich Medizin Experte für HIV. Mein Name ist Jan Weißflog. Ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Lassen Sie mich noch eine Bemerkung zum Versorgungskontext in der HIV-Therapie voranstellen. Zur Behandlung einer HIV-Infektion stehen in Deutschland verschiedene Wirkstoffe und Kombinationen aus insgesamt fünf Substanzklassen zur Verfügung, die eine ganz individuelle Therapie der Patienten ermöglichen. Vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie einer HIV-Infektion und der möglichen Entwicklung von Resistenzen gibt es aber immer noch einen hohen Bedarf, die Therapieoptionen ständig zu verbessern und zu erweitern. Gefragt sind ein besseres Sicherheitsprofil, bessere Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen und ein einfacheres Einnahmeschema; denn neben der HIV-Infektion selbst gibt es zusätzliche Herausforderungen im klinischen Alltag, beispielsweise Wechselwirkungen der antiretroviralen Therapie mit anderen Arzneimitteln oder das Management erhöhter Blutfettwerte.

Heute geht es um Doravirin, einen neuen Vertreter der Klasse der NNRTI. Der Wirkstoff steht sowohl als Monosubstanz mit dem Namen Pifeltro als auch in einer Fixdosiskombination mit Lamivudin und Tenofovir unter dem Namen Delstrigo zur Verfügung. Doravirin wurde gezielt entwickelt, um die Nachteile der bisherigen Vertreter dieser Klasse der NNRTI zu verbessern. Dazu gehört zum Beispiel die neuropsychiatrische Toxizität, die Schwindel, Kopfschmerz und Schlaflosigkeit verursachen kann, außerdem das schlechte Lipidprofil, das mit einem höheren kardiovaskulären Risiko einhergeht.

Für das heutige Verfahren ist aus unserer Sicht ein Punkt von besonderer Bedeutung; Sie sprachen es bereits an: Obwohl bei therapie-naiven Patienten für Doravirin hochwertige Evidenz in Form dreier randomisierter kontrollierter Studien vorliegt, fehlt eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT. Deshalb haben wir umfangreiche und vollständige Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode gegenüber der zVT Dolutegravir vorgelegt. Alle sechs eingeschlossenen Studien zu Doravirin und Dolutegravir waren ähnlich im Studiendesign, ähnlich im untersuchten Patientenkollektiv und ähnlich in der Fragestellung. Im methodischen Ansatz ist das IQWiG uns auch weitestgehend gefolgt; nur werden die statistisch signifikanten und vor allem klinisch relevanten Vorteile nicht berücksichtigt, weil Auswertungen zu spezifischen UEs als nicht vollständig angesehen wurden. Wir haben aber eine vollständige Datenbasis für die Nutzenbewertung vorgelegt.

Insgesamt belegen die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegenüber der zVT eine Verringerung von Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit unserer Produkte. Für die Einzelsubstanz zeigte sich eine Verringerung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die nicht nur als geringfügig einzuschätzen ist. Für beide Produkte zeigten sich Vorteile in der Systemorganklasse der psychiatrischen Erkrankungen, was von hoher Relevanz für den klinischen Behandlungsalltag der Patienten ist. Die Vorteile konnten nicht nur in den klinischen Studien gegenüber dem NNRTI Efavirenz, sondern auch im indirekten Vergleich gegenüber dem Integrasehemmer Dolutegravir gezeigt werden.

Entsprechend der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung ergibt sich der Zusatznutzen von Doravirin gegenüber der zVT aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapie-relevanten Effekts, die insbesondere auf der Verringerung von Nebenwirkungen beruht. In der Gesamtschau leiten wir daher für Doravirin plus zwei NRTI durch diese bislang nicht erreichten Vorteile und unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Herausforderung, die ein indirekter Vergleich mit sich bringt, für die Monosubstanz einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und für die Fixdosiskombination einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank bis hierher. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls danke für die Einleitung. – Ich würde gerne auf einen Punkt in Ihren Stellungnahmen eingehen und dann eine konkrete Frage zu einem Punkt stellen, den Sie gerade adressiert haben.

Zunächst zu einem Punkt, weil Sie ihn in Ihrer Stellungnahme sehr stark hervorgehoben haben, warum es denn keine Berechnung diverser Effekte durch das IQWiG gebe, nur folgender Hinweis: Für die Erstellung des Dossiers sind Sie selbst verantwortlich. Wenn Sie die Effekte für die unerwünschten Ereignisse nicht berechnen, dann ist das Ihre Verantwortung. Das IQWiG ist ja kein Auftragsforschungsinstitut, um für Sie das Dossier zu korrigieren. Sie haben auch jetzt nicht für alle unerwünschten Ereignisse und insbesondere nicht für diejenigen unerwünschten Ereignisse, die gemäß der Fachinformation bei Ihrem Präparat am häufigsten vorkommen, entsprechende Analysen gerechnet, obwohl die entsprechenden Informationen zu den Studien vorliegen.

Folgende konkrete Frage möchte ich stellen: Sie haben gerade gesagt, bei der Monosubstanz gäbe es einen Vorteil bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse; das ist so nicht richtig. Vielmehr sehen Sie in einem der beiden von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche ein statistisch signifikantes Ergebnis, während Sie in dem anderen indirekten Vergleich kein statistisch signifikantes Ergebnis sehen. Wenn Sie diese beiden indirekten Vergleiche kombinieren, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Was Sie gemacht haben, ist Folgendes: Sie sagen, weil es in diesem einen der indirekten Vergleiche ein signifikantes Ergebnis gebe, ohne das wirklich auch quantitativ zu betrachten, ergebe sich dadurch ein Zusatznutzen. Meine konkrete Frage ist: Warum ziehen Sie denn primär denjenigen indirekten Vergleich heran, der nur auf zwei Studien basiert, während der andere im Gegensatz dazu auf vier Studien beruht, und warum ziehen Sie den indirekten Vergleich primär für Ihre Aussage heran, der deutlich weniger Patienten und Ereignisse hat als derjenige indirekte Vergleich, bei dem es kein statistisch signifikantes Ergebnis gibt? Nicht einmal Ihre qualitative Betrachtung ist also irgendwie dahin gehend nachvollziehbar, dass Sie daraus etwas ableiten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer von Ihnen will das beantworten? – Frau Groebner, bevor Sie das tun, möchte ich formal darauf hinweisen, dass in der Zwischenzeit Herr Rasch und Herr Werner für den vfa seit 13:55 Uhr an der Sitzung hier teilnehmen. – Bitte schön, Frau Groebner.

**Frau Groebner (MSD):** Vielen Dank für diese Frage. – Wir haben bei der Ableitung des Zusatznutzens natürlich eine Gesamtschau gebildet. Zu dem, was Sie angesprochen haben: Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sehen wir in der Tat über einen dieser Pfade ein signifikantes Ergebnis und über den zweiten einen Vorteil, der halt numerisch ist. In der Gesamtschau haben wir dann gesagt: Okay, wir können es nicht quantifizieren. Aus diesem Grund haben wir dann eben den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich versuche jetzt einmal, die Analogie zu einem direkten Vergleich mit mehr als einer Studie aufzuzeigen. Sie sagen Folgendes: Sobald man in einer Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis sieht und die anderen Studien nicht einen Effekt zuungunsten zeigen, wäre es immer ein Effekt. Das ist das, was Sie gerade sagen.

Die übliche Methode in der evidenzbasierten Medizin ist dazu, dies quantitativ mittels Metaanalysen zusammenzufassen. Wenn man das hier macht, dann kommt kein statistisch signifikantes Ergebnis heraus. Diese Methode ist natürlich auch deswegen sinnvoll und nachvollziehbar, weil sie ein Gewicht

primär darauf legt, wo mehr Informationen vorhanden sind. Je mehr Informationen da sind, desto größer ist die Sicherheit. Sie haben hier einen indirekten Vergleich noch mal mit vier Studien, größerer Sicherheit, mit homogenen Effekten über beide Studien auf beiden Seiten, und dies gegenüber einem anderen indirekten Vergleich, wobei Sie jeweils nur eine Studie haben und Sie noch nicht einmal Homogenität innerhalb der einzelnen Arme untersuchen können. Bei dem indirekten Vergleich, bei dem Sie Homogenität sehen können und Sie mehr Daten haben, sehen Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei dem indirekten Vergleich, der mit nur jeweils einer Studie unsicher ist, sehen Sie ein signifikantes Ergebnis. Daher nochmals die Nachfrage: Würden Sie bei Metaanalysen genauso agieren, bei direkt vergleichenden Studien?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Groebner.

**Frau Groebner (MSD):** Ich glaube, es gibt jetzt hier keine Standardmethode in der vorliegenden Datensituation, wo man zwei indirekte Vergleiche anstellt. Eine Methode wäre zum Beispiel auch eine Netzwerk-Metaanalyse. Wir wollten beide Ergebnisse, die wir über diese beiden Pfade sehen, berücksichtigen. Daher haben wir eben diesen Weg gewählt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nochmals Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Damit ist es soweit klar. Offensichtlich wird das anders gesehen. Die Frage ist: Warum haben Sie keine Auswertung zu denjenigen unerwünschten Ereignissen gemacht, die in der Fachinformation für Ihr Präparat als primär relevante beschrieben werden?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Groebner.

**Frau Groebner (MSD):** Wir haben alle Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen mit dem Dossier eingereicht. Was wir jetzt im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht haben, waren Effektschätzer, also relative Risiken für fünf fehlende Systemorganklassen. Da sehen wir aber keine weiteren signifikanten Unterschiede. Das heißt, für uns bleibt jetzt die Datengrundlage gleich wie schon mit der Dossiereinreichung. In der Gesamtschau mit den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Systemorganklasse der psychiatrischen Ereignisse sehen wir eben gewisse Vorteile, die aus unserer Sicht den Zusatznutzen auch begründet haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nochmals Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ergänzend bzw. noch einmal: Sie haben meine Frage nicht beantwortet, weil ich auf unerwünschte Ereignisse hingewiesen habe, die in der Fachinformation für Ihr Arzneimittel als häufigste beschrieben werden. Dafür haben Sie keine Effekte berechnet, und meine Frage war, warum. Die Folgefrage, die ich im ganzen Bereich hätte, ist: Sie konstatieren bei psychiatrischen Erkrankungen fehlende Daten. Haben Sie versucht, diese fehlenden Daten von den Studien, die nicht von Ihnen durchgeführt worden sind, zu bekommen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Weißflog, beantworten Sie das?

**Herr Weißflog (MSD):** Soweit mir bekannt ist, haben wir versucht, alle Daten beizubringen, auch von Studien von Wettbewerbern, die dazu nötig waren. Aber natürlich lag uns nicht alles vergleichend vor.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay? – Weitere Fragen? – Dann komme ich noch einmal auf meine Frage an die Kliniker zurück: Gibt es denn aus der Praxis Hinweise darauf, dass Doravirin ein anderes Nebenwirkungsprofil hat als die bisherigen NNRTIs? – Herr Dr. Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich darf vielleicht anfangen. – Für die Klasse der NNRTI gilt ganz generell, dass sie so etwas wie die Drittsubstanzen sind. Das heißt, sie werden in der Regel mit zwei anderen Substanzen kombiniert, um eine vollständige antiretrovirale Therapie für die HIV-Patienten zusammenzustellen. Doravirin ist sicherlich kein Me-Too-Präparat, was die NNRTI angeht, sondern es ist eine andere Substanz, die auch andere Charakteristika hat. Wenn man Doravirin mit den anderen NNRTIs vergleicht, gibt es durchaus Unterschiede. In Bezug auf das Rilpivirin, das ja sehr gängig ist und auch in den sogenannten „Single-Tablet“-Regimen zur Verfügung steht, ist es so, kann eben bei hohen Viruslasten zum Beispiel dieses Medikament Rilpivirin nicht eingesetzt werden; es kann mit bestimmten Medikamenten nicht kombiniert werden. Für das Efavirenz, das in den klinischen Studien ebenfalls verglichen wurde und heute eigentlich nicht mehr leitliniengerecht ist, sind es dann die ZNS-Nebenwirkungen, die eine Rolle spielen. Insofern kann man zusammenfassend sagen, dass das Doravirin andere Charakteristika hat, die aus klinischer Perspektive im Vergleich zu den anderen NNRTIs sicherlich positiv sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wollen Sie das ergänzen, Herr Stellbrink?

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Das sehe ich ganz genauso. Es hebt sich tatsächlich ab, was die klassischen Probleme der bisher verfügbaren NNRTIs angeht, wobei man eben auch klar sagen muss, dass es als drittes Medikament für die Substanzklasse gilt. Was die Differenzierung zu Integrase-inhibitoren angeht, was hier sozusagen im Quervergleich vorgenommen wurde, könnte man sicherlich auch noch etwas anderes dazu sagen. Wie schon erwähnt, gibt es bei Rilpivirin pharmakokinetische Probleme, Anwendbarkeit nur bei unter 100.000 Viruskopien vor Therapie, Efavirenz mit den erwähnten Problemen und Nevirapin mit Hepatotoxizität und Resistenzrate. Dagegen hebt es sich, wie es scheint, tatsächlich positiv ab.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Was ist denn dann mit Dolutegravir? Wie schätzen Sie den Stellenwert des neuen Medikaments versus Dolutegravir ein?

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Das Problem ist ja Folgendes: Wir wählen die Therapie individualisiert aus. Im Einzelfall spielen natürlich Toxizitätsüberlegungen eine Rolle. In dem Bereich der prozentualen Häufigkeit gerade von neuropsychiatrischen Toxizitäten, wie das hier diskutiert wird, der im niedrigen einstelligen Bereich liegt, ist das sicherlich keiner der herausragenden Aspekte. Demgegenüber spielen natürlich bei Integrase-Inhibitoren Vorteile wie eine raschere Verringerung der Viruslast, die Tatsache, dass sie gegenüber einer anderen Standardtherapie verglichen wurden und grundsätzlich überlegen waren, und natürlich auch der Aspekt der Anwendbarkeit bei übertragenen Resistenzen eine Rolle, also die Nichtnotwendigkeit der Rücksichtnahme auf eventuell übertragene Resistenzen. Sie betreffen etwa zu 8 Prozent NNRTIs und würden in diesem Fall natürlich den Einsatz von Doravirin nicht erlauben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kaiser, bitte. – Entschuldigung.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Wenn ich noch kurz ergänzen darf. Generell ist es meines Erachtens relativ schwierig, Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen in irgendeiner Form zu verglei-

chen. Tatsache ist, dass wir glücklich sind, aus vielen verschiedenen Substanzklassen eben auch Substanzen zur Verfügung zu haben, die alle wirklich unterschiedliche Charakteristika haben. Zurzeit – das kann ich als Beispiel vielleicht noch einmal ansprechen – wird tatsächlich auch diskutiert, dass es unter Integrasehemmern, zu denen Dolutegravir, aber auch andere gehören, durchaus vielleicht doch Nebenwirkungen gibt, die später auftreten können, so etwas wie Gewichtszunahme beispielsweise. Das wird zumindest diskutiert; die Datenlage ist da nicht ganz eindeutig. Aber es ist eben eine individualisierte Therapie für die HIV-Patienten, und so werden Sie für jeden Patienten glücklicherweise meistens doch eine Substanz aus verschiedensten Substanzklassen finden, die genau die passende für den Patienten oder die Patientin ist, und dazu gehört Doravirin aus unserer Sicht, aus meiner Sicht, aus Sicht der dagnä sicherlich auch.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Christensen, vielleicht dies aufgreifend: Hier steht ja nicht zur Diskussion, ob Doravirin zugelassen werden soll und überhaupt in die Versorgung kommen soll, sondern ob es einen generellen Zusatznutzen gegenüber Dolutegravir gibt. Das ist der Vergleich, den der Hersteller angestrebt hat. Eine Feststellung, es gebe einen generellen Zusatznutzen gegenüber Dolutegravir, ist ja gleichbedeutend mit der Aussage, Dolutegravir sei gegenüber Doravirin regelhaft unterlegen. Auch dessen muss man sich ja bewusst sein.

Der Hersteller selber leitet das aus seiner Sicht auf Basis von Unterschieden im Nebenwirkungsprofil ab. Wir haben eben über die Daten, über deren Unvollständigkeit und deren Interpretation gesprochen. Meine Frage wäre: Sind Ihnen neben den Daten, die hier vom Hersteller in dem Dossier eingereicht worden sind, weitere Daten für den direkten Vergleich von Doravirin und Dolutegravir bekannt, und sei es über einen anderen indirekten Vergleich?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Stellbrink.

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Solche Daten sind mir nicht bekannt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Das war eine kurze Antwort. Das ist klinisch natürlich auch schwer zu beurteilen. Wir setzen sicherlich beide Substanzen ein. Das Doravirin ist zugelassen, es wird in der Praxis eingesetzt, und ich sage es einmal so: Das, was vielleicht statistisch signifikant ist, ist nicht immer auch von klinischer Relevanz. Wir haben hier schon bei verschiedenen anderen Verfahren über verschiedenste Nebenwirkungen diskutiert, gerade auch immer bei Therapiewechsel, Kopfschmerzen und Ähnliches, die dann nicht unbedingt auch klinische Relevanz haben. Insofern ist die Frage wirklich schwierig zu beantworten. Dolutegravir wird eingesetzt, es ist gut verträglich; bei Doravirin haben wir keine großen Signale. Aber daraus irgendetwas Gehaltvolles – vielleicht auch noch mit statistischer Signifikanz – abzuleiten ist tatsächlich unmöglich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Noch eine Frage zum Komparator Efavirenz, weil sich da doch die Leitlinien geändert haben: Wieso haben Sie ihn gewählt oder von wann stammten die Studien?

**Herr Dr. Funke (MSD):** Zum einen war zum Zeitpunkt des Studienprogramms, als es begonnen hat, also 2012, Efavirenz noch zVT und Dolutegravir noch gar nicht verfügbar. Insofern konnten wir diesen Wirkstoff als Komparator gar nicht wählen. Zum anderen hat Rilpivirin eben als zVT die Einschrän-

kung bei therapienaiven Patienten, dass eine Viruslast über 100.000 Kopien den Einschluss von Patienten nicht erlaubt. Insofern sind Darunavir und Efavirenz damals dem aktuellen Zeitpunkt entsprechend ausgewählt worden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kaiser noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur, damit das nicht falsch stehen bleibt: Das gilt für einige Studien. Aber Sie haben hier auch Studien, die Sie erst Mitte 2015 begonnen haben, die Sie natürlich auch anders hätten durchführen können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet?

**Herr Dr. Funke (MSD):** Man muss dazu sagen, dass Dolutegravir als Einzelsubstanz Anfang 2014 zugelassen worden ist, die Fixdosiskombination in der zweiten Jahreshälfte 2014. Das ist für eine Planung einer Phase-III-Studie eine zu kurze Vorlaufzeit. Des Weiteren muss ich dazu nochmals sagen, dass Dolutegravir zu diesem Zeitpunkt weder zVT war noch sich in den Leitlinien befand.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, würde ich Ihnen, Herr Weißflog, Gelegenheit geben, die Diskussion noch einmal zusammenzufassen. Bitte schön.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank für die prägnante Diskussion heute. Ich versuche es noch einmal zusammenzufassen. Meines Erachtens ist mehrfach deutlich geworden – das haben auch die Kliniker gesagt, ebenso wie ich in meinem heutigen Eingangsstatement –, dass wir trotz großer Fortschritte in der HIV-Therapie eben nach wie vor einen Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und einfacherem Einnahmeschema haben.

Wir haben gezeigt, dass Doravirin sowohl gegenüber Efavirenz, das jetzt als Vergleichstherapie in der Gruppe der NNRTIs angesprochen wurde, als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit der vom G-BA bestimmten zVT klinisch bedeutsame und patientenrelevante Vorteile hat. Was wir heute besprochen haben, was aber, glaube ich, von klinischer Seite ein bisschen zu kurz kam, war die Verringerung von Nebenwirkungen, woraus wir unseren Zusatznutzen bei vergleichbarer, also nicht unterlegener Wirksamkeit ableiten. Wir sehen keinen Unterschied in der Mortalität und der Morbidität sowie ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

Ich möchte nochmals unterstreichen und erneut festhalten, dass wir für die Einzelsubstanz, also Doravirin mono, das Pifeltro, statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sehen. Für beide, die Monosubstanz wie die Fixdosiskombination, gilt, dass wir statistisch signifikante und unseres Erachtens auch klinisch relevante Vorteile bei den psychiatrischen Erkrankungen sehen, und dies bei vergleichbarer Sicherheit in allen weiteren betrachteten Endpunkten.

In der Gesamtschau leiten wir daher für die Monosubstanz einen Hinweis für einen Zusatznutzen ab, den man natürlich als nicht quantifizierbar einstufen kann, und für die Fixdosiskombination einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. – Ganz herzlichen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Haben Sie ganz herzlichen Dank, Herr Weißflog. – Wir kommen zum Schluss. Seien Sie sicher, dass all das, was wir hier heute erörtert haben, in die weitere Diskussion einfließt. Ich schließe damit die Anhörung für heute und wünsche Ihnen eine gute Heimfahrt. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:15 Uhr