

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Dolutegravir/Lamivudin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Dezember 2019  
von 11:50 Uhr bis 12.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dr. Banik  
Frau Bode  
Frau Dymek  
Herr Dr. Walli

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Dach  
Frau Dr. Seck

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

Frau Dransfeld  
Herr Dr. Finzsch

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

Herr Prof. Dr. Stellbrink

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche 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: 11:50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie zu unserer mündlichen Anhörung zu Dolutegravir und Lamivudin zur Behandlung von HIV ganz herzlich begrüßen. Es geht hier um die Anhörung zur Bewertung nachgereichter Unterlagen.

Stellung genommen haben der pU ViiV Healthcare, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter dagnä, die Deutsche AIDS-Gesellschaft, MSD Sharp & Dohme, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, ist es bei uns Usus, dass wir ein Wortprotokoll führen. Damit wir das gut machen können, ist Voraussetzung, dass Sie, wenn Sie jeweils das Wort ergreifen, bitte nicht vergessen, Ihren Namen und Ihre Organisation zu benennen. Ich muss aus dem gleichen Grunde jetzt auch die Anwesenheit feststellen, damit wir auch diesbezüglich den Formalitäten Genüge tun. Deshalb stelle ich fest: Von ViiV Healthcare sind Herr Dr. Banik, Frau Bode, Frau Dymek und Herr Dr. Walli anwesend. Von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte ist Herr Dr. Christensen und von der Deutschen AIDS-Gesellschaft ist Herr Professor Stellbrink da. Ferner sind von MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Dach und Frau Dr. Steck anwesend – jawohl. Ferner sind von Gilead Frau Dransfeld und Herr Dr. Finzsch sowie Herr Dr. Rasch für den vfa anwesend. – Vielen Dank.

Wir beginnen die Anhörung wie immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Frau Bode, Sie haben das Wort.

**Frau Bode (ViiV):** Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank zuerst einmal für die einleitenden Worte. Als Erstes möchte ich uns kurz vorstellen. Für ViiV sind heute hier neben mir Herr Dr. Ravi Walli und Frau Kathrin Dymek für den Bereich Medizin sowie Dr. Norbert Banik für den Bereich Statistik. Mein Name ist Martina Bode; ich bin aus dem Bereich Marktzugang.

Wir sind heute bereits zum zweiten Mal mit einer substanzsparenden HIV-Therapie aus zwei Wirkstoffen hier beim G-BA. Heute geht es um Dovato. Das Besondere an Dovato ist, dass wir erstmalig ein zugelassenes Produkt mit zwei Wirkstoffen sowohl für vorbehandelte Patienten als auch für die nicht vorbehandelten Patienten haben. Dovato kombiniert zwei bewährte Wirkstoffe, die sich als sehr gute Partner herausgestellt haben, nämlich das Dolutegravir und das Lamivudin. Sofern es für Sie in Ordnung ist, würde ich gern das Wort an meine Kollegin Kathrin Dymek übergeben. Sie wird die Eigenschaften von Dovato und unsere Einschätzung zum Zusatznutzen darlegen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Dymek.

**Frau Dymek (ViiV):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! Im Folgenden möchte ich auf zwei wesentliche Punkte eingehen, so als Erstes auf das Produkt Dovato. Als Zweites werde ich die Ergebnisse der im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zusammenfassen. Hierzu nehme ich gerne schon vorweg, dass sich der Zusatznutzen bei den nichtvorbehandelten Patienten auch über zwei Jahre Behandlungsdauer in den GEMINI-Studien bestätigt.

Zunächst aber zum Produkt Dovato. Eine HIV-Therapie muss als Basis eine hohe Wirksamkeit und Resistenzbarriere mit sich bringen, um das Hauptziel der dauerhaften virologischen Suppression erreichen zu können. Gleichzeitig soll die Therapie den Patienten aber möglichst wenig belasten, weil er sie täglich und lebenslang einnehmen muss. Genau hier setzt auch die Rationale für substanzspa-

rende Therapien an. Diese Aspekte, also die hohe Wirksamkeit bei geringerer Belastung, würde ich nun gerne für das Produkt Dovato beleuchten.

Dovato besteht aus zwei anstelle der historisch gewachsenen drei antiretroviralen Wirkstoffe. Daher ist auch die Beantwortung der Frage so bedeutend, ob die Wirksamkeit und Resistenzbarriere von Dovato genauso hoch wie die eines Dreifachregimes. Um die Wirksamkeit von zwei versus drei dieser Substanzen zu vergleichen, bedarf es einer Studie mit nicht vorbehandelten Patienten; denn die Potenz eines Regimes zeigt sich vor allem zu Therapiebeginn, wenn es gilt, die hohe Viruslast im Blut der Patienten zu senken und dies auch so effektiv zu machen, dass es dabei nicht zu Resistenzentwicklung kommt.

In den GEMINI-Zulassungsstudien mit über 1 400 nicht vorbehandelten Patienten zeigte sich kein Unterschied in der virologischen Wirksamkeit zwischen Dovato und dem Dreifachregime Dolutegravir plus Truvada. Der prozentuale Anteil der Patienten mit supprimierter Viruslast war zu jeder Studienvsite vergleichbar. Zudem kam es zu keiner Resistenzentwicklung, das heißt null Resistenzen bei über 700 Patienten, die über zwei Jahre Dovato eingenommen haben. Die zentrale Frage wurde also positiv beantwortet: Die Wirksamkeit und Resistenzbarriere des Zweifachregimes Dovato ist genauso hoch wie die eines leitlinienempfohlenen Dreifachregimes.

Nun komme ich zum Aspekt der geringeren Belastung durch Dovato. Diese wird einerseits durch den Verzicht auf den dritten Wirkstoff und andererseits durch die sorgfältig gewählten Kombinationspartner in Dovato möglich. Warum eignen sich Dolutegravir und Lamivudin so gut? Beides sind langjährig erforschte und eingesetzte Wirkstoffe. Das Dolutegravir ist bereits seit sechs Jahren im Markt verfügbar und der weltweit am häufigsten eingesetzte Integrase-Inhibitor. Das Lamivudin ist sogar bereits seit 23 Jahren im Markt verfügbar. Beide Wirkstoffe sind in allen internationalen Leitlinien empfohlen und zeichnen sich durch eine sehr gute kurzfristige Verträglichkeit, aber eben auch eine sehr gute langfristige Verträglichkeit aus. Beide bergen ein sehr geringes Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des älter werdenden HIV-Patienten von Bedeutung. So zeigte sich auch in den GEMINI-Studien ein Verträglichkeitsvorteil für Dovato.

Das bringt mich gleich zum zweiten Punkt, nämlich zu den nachgereichten Daten und unserer Einschätzung zum Zusatznutzen. Beginnen werde ich hier mit der Population der nichtvorbehandelten Patienten; ich bleibe also bei den GEMINI-Studien.

Im Nutzendossier haben wir die 48-Wochen-Daten der GEMINI-Studien dargestellt und in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Der Zusatznutzen bleibt auch über die Dauer von zwei Jahren bestehen. Dovato zeigt zu Woche 96 für vier Verträglichkeitsendpunkte einen signifikanten Vorteil.

Erstens war dies signifikant weniger Übelkeit. Es kam unter dem Dreifachregime Dolutegravir und Truvada nicht nur doppelt so häufig zu Übelkeit, sondern das Ereignis hielt mit durchschnittlich 38 Tagen auch doppelt so lange an. Hier ergibt sich unter Anwendung der vom IQWiG herangezogenen Schwellenwerte für den Endpunkt Übelkeit sogar ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Zweitens zeigte sich signifikant weniger Schlaflosigkeit. – Drittens kam es zu signifikant weniger Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen des Nervensystems“. – Viertens gab es insgesamt, also in der Gesamtschau, auch signifikant weniger medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse. In keinem patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkt zeigte sich zu Woche 96 ein negativer Effekt für Dovato.

Zusammenfassend sehen wir für die Population der nichtvorbehandelten Patienten zu Woche 96 also einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Nun komme ich noch zu den nachgereichten Daten für die vorbehandelten Patienten. Hier hatten wir im Dossier die Studie ASPIRE dargestellt und auch in Übereinstimmung mit dem IQWiG keinen Zusatznutzen abgeleitet. In der Zwischenzeit sind die 48-Wochen-Ergebnisse der TANGO-Studie verfügbar geworden. Bei der Studie TANGO handelt es sich um eine offene Studie mit virologisch supprimierten Patienten. In der Studie wird Dovato mit einer Fortführung der bisherigen stabilen Therapie verglichen. Das Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass bei Umstellung auf Dovato die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression gegeben ist.

Wie schon vielfach diskutiert, eignet sich dieses Studiendesign für die Zulassung in den USA – in der Tat fordert die FDA exakt dieses Design –, aber nicht für die Nutzenbewertung. Hierzu zwei Stichpunkte: Erstens gibt es ein hohes Verzerrungspotenzial auf der Endpunktebene der unerwünschten Ereignisse und dadurch erwartbar mehr unerwünschte Ereignisse im Switch-Arm, und zweitens entspricht die Umstellung von Patienten ohne Umstellungsindikation so wie in TANGO nicht der Versorgungsrealität. ViiV Healthcare sieht daher weiterhin für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Abschließend werde ich die drei wichtigsten Punkte noch einmal zusammenfassen: Erstens. Dovato erzielt eine dauerhafte Virussuppression mit null Resistenzen bei besserer Verträglichkeit. – Zweitens. Bei den vorbehandelten Patienten sehen wir den Zusatznutzen als nicht belegt an. – Drittens. Bei den nicht vorbehandelten Patienten sehen wir aufgrund der besseren Verträglichkeit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Gerne stehen wir nun für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Haben Sie ganz herzlichen Dank, Frau Dymek, für diese Ausführungen. – Ich habe zunächst an die Fachgesellschaften eine Frage: Wie bewerten Sie den Stellenwert dieser Zweifachkombination für die Versorgung im Vergleich zu den etablierten Dreifachkombinationen, und gibt es in der Praxis Hinweise darauf, dass diese neue Zweifachkombination ein anderes Nebenwirkungsprofil als die bisherigen Dreifachkombinationen hat? Das würde mich einmal interessieren. – Wer fängt an? – Herr Professor Stellbrink.

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Es gab in dem Gebiet eine gewisse Skepsis gegenüber der Reduktion der Medikamentenzahl auf zwei. Man muss sagen, dass die Studien, was die Suppression angeht, makellos aussehen. Insofern scheint es die gleiche virologische Aktivität zu haben.

Was die Nebenwirkungen angeht, muss man sicherlich Folgendes bedenken: In den GEMINI-Studien ist der Komparator ein TDF-basiertes Regime, und TDF hat systematisch etwas mehr Übelkeit zur Folge. Es ist eben nicht ganz klar, wie dies im Vergleich zu anderen empfohlenen Regimen aussähe. Die Europäische AIDS-Gesellschaft hat diese Kombination bereits als empfohlen aufgeführt, mit der kleinen Einschränkung, dass bei unter 200 CD4-Zellen oder über 500 000 Viruslast, weil das Letztere ein Ausschlusskriterium für die Studie war, dieser Gebrauch dann nicht primär empfohlen wird.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Christensen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich kann vielleicht noch ein bisschen ergänzen. – Meines Erachtens sind wir heute in der komfortablen Situation, dass wir die HIV-Patienten, und zwar sowohl die naiven Patienten als auch die vorbehandelten Patienten, wirklich ausgesprochen gut behandeln können. Sie haben es ja schon angesprochen: Wir haben sehr viele Dreifachkombinationstherapien, die zum Teil auch einen Zusatznutzen bekommen haben und die generell, so glaube ich, gut verträglich und gut wirksam sind.

Trotzdem sind es spannende Zeiten. Ich glaube, dass die jetzt hier zu diskutierende Kombination schon ein Türchen aufstößt. Das wird auch nicht die einzige Zweifachkombinationstherapie bleiben; in den nächsten Jahren werden weitere kommen. Generell ist jede Kombination, die neu kommt, immer gut, weil sie eine zusätzlich individualisierte Therapie erlaubt. Es gibt immer Kontraindikationen, Nebenwirkungen – wir haben gerade über TDF gesprochen –, Einschränkungen bezüglich der Nierenfunktion und Ähnliches. Insofern ist alles, was neu kommt und neue Perspektiven bietet, für Patienten eigentlich immer ein Vorteil. Das heißt aber nicht, dass der Druck zurzeit besonders groß ist. Wie gesagt, wir behandeln gut und haben viel Auswahl. – Sind Sie so nett und wiederholen Ihre zweite Frage? Sie habe ich bisher nicht beantwortet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Es ging darum, ob nun diese Zweifachkombination ein anderes Nebenwirkungsprofil hat als die bisherigen Dreifach-Kombinationen.

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Herr Stellbrink sprach es gerade schon an: Die modernen Dreifachtherapien sind extrem gut verträglich. Es kommt natürlich auch immer auf den Komparator an, mit dem Sie Substanzen vergleichen. Insofern wäre ich vorsichtig, das irgendwie einzuordnen. Aber es ist sicherlich eine gleichwertige Kombinationstherapie, erstaunlicherweise eben nur mit zwei Substanzen, im Vergleich zu den etablierten Dreifachkombinationen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Entschuldigung, erlauben Sie mir, noch kurz etwas zu ergänzen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Zu der Vergleichsstudie TANGO muss man sagen, dass es natürlich für die Nutzenbewertung wegen dieses Verzerrungspotenzials nicht relevant sein kann, aber dass für uns klinisch die Information sehr wichtig ist, dass die Virämie weiterhin supprimiert bleibt, wenn wir von einem effektiven Regime auf ein anderes umstellen, für den Fall von Nebenwirkungen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend Frau Dymek.

**Frau Dymek (ViiV):** Ich will mich nochmals zum Komparator äußern. Dolutegravir/Truvada war die Vergleichstherapie. Das war erstens dadurch begründet, dass zum Zeitpunkt des Studienstarts von GEMINI im Juli 2016 das TAF in den meisten Ländern noch gar nicht verfügbar war. Aber abgesehen davon haben sich auch hinsichtlich der Wirksamkeit und der generellen Verträglichkeit in allen vorliegenden Studien zwischen dem TDF und dem TAF kaum Unterschiede gezeigt, ausgenommen natürlich in Bezug auf den Einfluss auf Nieren und Knochen. Jeder Wirkstoff bringt Nebenwirkungen mit. Wir vergleichen hier ja im Grunde nicht Therapie A versus Therapie B, sondern A versus A+. Das Plus hat eben an Wirksamkeit und Resistenzbarriere keinen Mehrwert mehr geliefert, bringt aber natürlich ein Nebenwirkungsprofil mit, so wie jeder Wirkstoff.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Wir haben nur eine kurze Frage zu Ihrer Rationale, keine Daten zur Lebensqualität zu erheben. Vielleicht könnten Sie, weil wir ja doch positive Effekte in den UEs sehen, noch einmal ausführen, warum Sie dies nicht erhoben haben.

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

**Frau Bode (ViiV):** Vielen Dank für die Frage. – Wir haben in allen drei Studien, also in den beiden GEMINI-Studien und in der TANGO-Studie, den EQ-5D erhoben, also das generische Messinstrument, das auch validiert und zur Messung der Lebensqualität weltweit anerkannt ist, und haben hier in der GEMINI-1-Studie sowohl zur Woche 48 als auch zum Zeitpunkt Woche 96 einen statistisch signifikanten Vorteil gesehen. Allerdings muss man sagen, dass zu Beginn der Studie die Lebensqualität der Patienten bereits auf einem sehr hohen Niveau war, sodass die Verbesserung natürlich nicht mehr in so großen Schritten erfolgen konnte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Der EQ-5D ist ja quasi aus G-BA-Sicht kein Lebensqualitätsinstrument.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich habe eine Frage zu den nachgereichten 96-Wochen-Daten der GEMINI-Studien. Aus den Unterlagen zeigt sich, dass der Datenbankschluss für diese Daten der 4. April 2019 war. Der maßgebliche Zeitpunkt für Ihr Dossier war der 1. August 2019. Sie hatten das Dossier aber schon zu Anfang Juli eingereicht. Meine Frage: Warum haben Sie die 96-Wochen-Daten nicht schon mit dem Dossier dann zum maßgeblichen Zeitpunkt eingereicht?

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

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Ich kann den Datenbankschluss, den Sie hier zitieren, jetzt nicht überprüfen; aber wenn Sie es sagen, wird das sicherlich stimmen. Es ist einfach so, dass ein Studienbericht, der für uns dann die verbindliche Grundlage ist, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlag, weil eben auch Datenbankschluss nicht bedeutet, dass die Daten final sind. Deshalb warten wir notgedrungen immer den Studienbericht ab. Er lag nicht vor; aber wir haben dann sofort mit dessen Vorliegen – das war dann circa einen Monat nach der Einreichung des Dossiers – eben auch die zusätzlichen Analysen gefahren, die wir jetzt mit der Stellungnahme einreichen konnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mich interessiert Folgendes: Sie sagten eben, die TANGO-Studie sei hochverzerrt. Sie hatten aber im Dossier die ASPIRE-Studie dargestellt. Was sind die Unterschiede zwischen den beiden Studien hinsichtlich des Verzerrungspotenzials?

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Im Prinzip sind beide Studien von dem gleichen Verzerrungspotenzial betroffen. Insofern unterscheidet sich die Einschätzung nicht.

Im Dossier ist uns leider ein redaktioneller Fehler unterlaufen, dass wir einen Nebenwirkungsendpunkt da falsch eingegliedert haben, obwohl sich das sozusagen aus dem Kontext der Anhänge schon ein bisschen ergab. Aber wir treffen die gleiche Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auf Endpunktebene für ASPIRE und für TANGO; das unterscheidet sich also dahingehend nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Noch einmal Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Die Patientenpopulation ist bei beiden auch gleich?

**Frau Dymek (ViiV):** Das Studiendesign war vergleichbar. Die Population unterschied sich insofern, als die Patienten tatsächlich etwas älter waren – das war der hauptsächlichste Unterschied –, im Median in TANGO ungefähr 40 Jahre und in der ASPIRE-Studie 47 Jahre. Ansonsten waren sie sehr vergleichbar.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe auch eine Frage zu den nachgereichten Unterlagen, und zwar zu den GEMINI-Studien, zu den 96-Wochen-Daten. Haben Sie da eine Subgruppenanalyse zur CD4-Zellzahl zu Baseline für den Endpunkt Viruslast vorgelegt? Und wenn ja, wie ist das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse?

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

**Frau Dymek (ViiV):** Es ergab sich ein Unterschied zu Woche 96 im Ansprechen in der ITT-Snapshot-Analyse in dieser sehr kleinen Subgruppe bei den Patienten mit unter 200 Helferzellen zu Baseline. Die Gruppe war klein, wie ich sagte, 63 Patienten versus 55 Patienten im Vergleichsarm. Wenn man genauer hinschaut, sieht man eben: Es gibt keinen Unterschied in der Wirksamkeit. In Zahlen bedeutet das: Drei virologische Versager nach zwei Jahren im Dovato-Arm, zwei virologische Versager im Vergleichsarm.

Es gab auch keinen Unterschied in der Verträglichkeit. Hier wieder in Zahlen: Es gab einen Abbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das medikamentenassoziiert war, versus null im Vergleichsarm. Der Unterschied war durch mehr fehlende Werte im Dovato-Arm bedingt. In Zahlen: 14 versus 6 Patienten mit fehlenden Werten. Wegen der kleinen Grundgesamtheit resultiert daraus ein hoher prozentualer Unterschied. Wenn man eine von Ihnen angesprochene Sensitivitätsanalyse durchführt, die die fehlenden Werte eben nicht als Versager berücksichtigt, so ergibt sich ein sehr hohes und vergleichbares therapeutisches Ansprechen von 94 Prozent versus 96 Prozent im Vergleichsarm.

Das ist eine vulnerable Gruppe; die Behörden haben sich das auch genau angeschaut. Ich zitiere hier aus dem EPAR; das ist frei übersetzt: Zusammenfassend sind die Daten auch für die Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen CD4-Zellzahl zu Baseline überzeugend und ergeben entsprechend auch eine breite Zulassung ohne jegliche Einschränkung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Nachfrage, Herr Niemann, oder war es das? – Okay.

**Herr Dr. Niemann:** Nur ein Kommentar. Die Daten aus dem EPAR beziehen sich aber auf die 48-Wochen-Daten, oder?

**Frau Dymek (ViiV):** Das Bild zu Woche 96 hat sich kaum geändert, genau. Da sind es wieder nur die fehlenden Werte, die den Unterschied ausmachen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Herr Opitz, bitte.

**Herr Opitz:** Ich habe auch noch eine Nachfrage zum klinischen Stellenwert von Dovato, gerichtet an die Fachgesellschaften. Wenn man sich die 96-Wochen-Daten anschaut, zeigt sich aus meiner Sicht durchaus eine Tendenz zu einer geringeren Wirksamkeit vom Zwei-Drug-Regime zu dem Drei-Drug-Regime. Wenn man sich die angepasste Differenz ansieht, so lag sie nach 96 Wochen bei minus 3,4,

initial bei 48 Wochen noch bei minus 1,7. Wenn man sich separat die GEMINI-1-Studie anguckt, also das untere Konfidenzintervall, lag dieser Wert bei minus 9,8, also knapp unterhalb der Nicht-Unterlegenheitsschwelle von minus 10 Prozent. Meine Frage ist: Wie behandeln Sie in der Praxis Patienten mit Erstdiagnose HIV vor dem Hintergrund dieser Daten, welche Therapieempfehlung geben Sie? Würden Sie empfehlen, den Patienten dieses Dovato zu geben, ein Zwei-Drug-Regime, oder doch eher eine Dreifachkombination?

Außerdem noch folgende Frage: In Bezug auf die niedrige CD4-Ausgangszahl gab es jetzt auch ein Votum von Ihnen. Dies würden Sie bei solchen Patienten nicht anfangen?

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

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Ich fange einfach an. – Ich glaube, das Entscheidende ist erst einmal bei einem Zweifach-Kombinationsregime tatsächlich, dass man sehen will, dass es nicht zu einem vermehrten virologischen Versagen mit Resistenzen kommt. Ich glaube, das ist das, wovor alle Angst haben, weil es dann auch entsprechend Therapiealternativen für den Patienten nimmt. Das war in den Studien definitiv nicht der Fall. Wir sehen ehrlicherweise – dafür sind die Studien auch gewertet – tatsächlich eine Nichtunterlegenheit gegenüber der Dreifachkombinationstherapie.

Die Einschränkung, die sie ansprechen, ist eine Einschränkung, die die EACS, die Europäische AIDS-Gesellschaft, in den aktuellen Guidelines vorgenommen hat. Das ist sicherlich ein Patientenkollektiv, einfach weil die Datenlage relativ dünn ist – das hatte der pharmazeutische Unternehmer auch schon angesprochen –, und ich glaube, das ist nicht unbedingt dem Umstand geschuldet, dass die Daten schlecht sind, sondern dass einfach nicht so super viele Daten da sind. Das wäre sicherlich ein Patientenkollektiv, bei dem ich oder wir für die dagnä in der Erstlinientherapie ein bisschen vorsichtig wären. Da gibt es dann aber auch entsprechende Alternativen.

Für alle anderen Patienten, so muss man ehrlicherweise sagen, spricht nichts dagegen, auch mit einer Zweifachkombinationstherapie, bestehend aus Dolutegravir und 3TC anzufangen. Die Datenlage ist halt so, auch wenn man nach sehr vielen Jahren des Dogmas eine Tripletherapie zu Beginn natürlich dann ein bisschen geprimt ist und wir uns da wahrscheinlich durchaus im Kopf noch einmal ein kleines bisschen umgewöhnen müssen. Aber es gibt ehrlicherweise keine Daten, die dagegensprechen.

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Im Prinzip erkennt die Europäische AIDS-Gesellschaft das als eine der Optionen an, als empfohlene Therapie, mit diesen gewissen Einschränkungen, eben vor allem angesichts der Alternativen, die diese Einschränkungen eben nicht erfordern. Meines Erachtens herrscht im klinischen Gebrauch derzeit noch immer eine gewisse Vorsicht, wobei wir bei uns selber Folgendes analysiert haben: Wir haben weitaus überwiegend Patienten auf diese Kombination umgestellt und noch nicht viele Patienten neu eingestellt. Dies spiegelt ein bisschen wider, dass das Feld im Umbruch ist und dass sich das ändern kann, es aber im Augenblick noch mehr in Richtung Switch geht.

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

**Herr Dr. Niemann:** Nochmals meine Nachfrage an dem Punkt: Die Daten zu Woche 96 mit der Subgruppenanalyse zu CD4-Zellzahlen haben Sie auch eingereicht?

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

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Ja, die Daten befinden sich in den Anhängen zur Stellungnahme.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Ich habe auch noch eine Frage an den pU: Sind eigentlich Studien für therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche geplant? – Herr Dr. Walli.

**Herr Dr. Walli (ViiV):** Derzeit läuft schon eine Studie mit Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren. Wir sind auch in Gesprächen in Kollaboration mit Arbeitsgruppen, um zusätzlich noch eine zweite Studie mit Patienten in der Altersgruppe 5 bis 14 Jahre aufzulegen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Herr Stellbrink, Sie haben gerade gesagt, Sie hätten schon viele Patienten auf diese Kombination umgestellt. Warum?

**Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG):** Das ist häufig in der Antizipation einer Besserung von Nebenwirkungen passiert, wobei wir bisher nicht genug Daten haben, um zu sagen, ob das tatsächlich passiert, eben unter dieser Hypothese, dass zwei Medikamente helfen, die Nebenwirkungen eines Medikaments zu vermeiden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Weitere Nachfragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich Ihnen gern noch Gelegenheit geben, die Diskussion zusammenzufassen und aus Ihrer Sicht eine Bewertung dazu noch abzugeben, wenn Sie wollen. – Wer macht das? – Frau Bode, bitte schön.

**Frau Bode (ViiV):** Ich danke Ihnen für die Diskussion, die wir hatten und für die Möglichkeit, noch mal abschließend als Hersteller Stellung zu nehmen. So möchte ich aus unserer Sicht die zwei wesentlichen Punkte gerne zusammenfassen.

Erstens. Dovato erzielt eine dauerhafte Virussuppression ohne Resistenzentwicklung bei eben besserer Verträglichkeit. Ein dritter Wirkstoff liefert also hinsichtlich Wirksamkeit und Resistenzbarriere keinen Mehrwert, birgt jedoch das Risiko von potenziellen Nebenwirkungen.

Zweitens. Bei den nicht vorbehandelten Patienten sehen wir aufgrund dieses besseren Verträglichkeitsprofils einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dovato. – Danke schön.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für diese Anhörung. Sie können sicher sein: Wir führen ja Wortprotokoll, dass alles, was hier gesagt worden ist, jetzt in die weiteren Beratungen mit einfließen wird. Ich möchte mich ausdrücklich bei Ihnen bedanken für die Auskünfte, die Sie uns gegeben haben und schließe hiermit die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr