



## Mündliche Anhörung

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

**hier: Cabotegravir (D-645) + Rilpivirin (D-680)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz -  
am 6. September 2021  
von 12:00 Uhr bis 12:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Ingenhaag

Frau Scherzer

Frau Stryewski

Herr Dr. Dr. Banik

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

Frau Dransfeld

Herr Grüneberg

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

Herr Dr. Pelz

Frau Walz

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

Herr Dr. PD Boesecke

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist 12 Uhr; somit können wir fortfahren. Seien Sie herzlich willkommen in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir haben heute wieder unseren Anhörungsmontag.

Wir haben es jetzt mit einem Spiegelverfahren zu tun, also mit zwei Dossiers, zum einen D-645 und zum anderen D-680, Cabotegravir und Rilpivirin in Kombination zur Behandlung von HIV-1 bei Erwachsenen. Wir haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juli 2021, die Basis der Stellungnahmen und auch Basis des heutigen Anhörungsverfahrens ist. Dazu hat zum einen ViiV Healthcare GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, der beide Wirkstoffe herstellt, Stellung genommen. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben MSD Sharp & Dohme GmbH und Gilead Sciences GmbH eine Stellungnahme abgegeben, dann die Deutsche AIDS-Gesellschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, weil wir auch hier wieder Wortprotokoll führen, zunächst die Anwesenheit feststellen, damit dies entsprechend im Protokoll vermerkt ist. Für ViiV Healthcare, also den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Dr. Ingenhaag, Frau Stryewski, Frau Scherzer und Herr Dr. Banik anwesend sein – jawohl –, für Gilead Frau Dransfeld und Herr Grüneberg – ja –, dann Herr Dr. Pelz und Frau Walz für MSD – jawohl. Jetzt frage ich nach Herrn Privatdozent Dr. Bosecke für die Deutsche AIDS-Gesellschaft; er hat gerade noch gefehlt. Ist er mittlerweile da? – Da mache ich mal ein Fragezeichen. Es wäre schade, wenn er nicht mehr käme; er hatte sich angemeldet. Außerdem ist Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht in die wesentlichen Punkte zum Wirkstoff oder zur Kombination und zur Dossierbewertung einzuführen. Anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Herr Ingenhaag, bitte.

**Herr Dr. Ingenhaag (ViiV):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Als Erstes stelle ich uns kurz vor. Für ViiV Healthcare sind anwesend Jenny Scherzer für den Bereich Medizin, Nadine Stryewski für den Bereich Marktzugang und Dr. Dr. Norbert Banik für den Bereich Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Michael Ingenhaag; ich leite den Bereich Marktzugang.

Wir freuen uns, uns heute mit Ihnen zur Nutzenbewertung der Wirkstoffe Cabotegravir, Handelsname Vocabria, und Rilpivirin-Injektion, Handelsname Rekambys, auszutauschen. Beide Wirkstoffe werden in offener Kombination im Rahmen eines Therapieregimes bei vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingesetzt, die stabil virologisch supprimiert sind. Die Zulassung umfasst sowohl das Therapieregime mit monatlicher als auch das mit zweimonatlicher Injektion. In Deutschland wie auch in Europa wird jedoch nur das Therapieregime mit zweimonatlicher Injektion in Verkehr gebracht. Daher wurde auch im Rahmen der Nutzenbewertung das zweimonatliche Therapieregime betrachtet.

Das Besondere an Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion ist, dass es sich hierbei um das erste vollständige langwirksame Therapieregime im Bereich HIV handelt. Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion werden nach einer Einleitungsphase lediglich alle zwei Monate intramuskulär injiziert. Die Injektionen erfolgen dabei durch medizinisches Fachpersonal. Die für einige Patientinnen und Patienten oftmals belastende tägliche Tabletteneinnahme wird somit überflüssig. Damit stellt Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion für Patientinnen und Patienten eine wichtige zusätzliche Therapieoption dar.

Zu den Details der frühen Nutzenbewertung möchte ich nun gerne an meine Kollegin Jenny Scherzer übergeben, falls das für Sie, Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem. – Sie haben das Wort, Frau Scherzer.

**Frau Scherzer (ViiV):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde auf zwei Punkte eingehen. Zunächst werde ich den therapeutischen Bedarf für das langwirksame Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin zur Behandlung der HIV-Infektion aufzeigen. Als Zweites werde ich die dem Dossier zugrunde liegenden Daten darstellen.

Als Erstes zum therapeutischen Bedarf für das langwirksame Therapieregime im Bereich HIV. In der Behandlung von HIV wurde in den letzten Jahren ein sehr hoher Therapiestandard erreicht, sowohl in Bezug auf virologische Wirksamkeit als auch in der Vielzahl an Therapieoptionen. Diese antiretroviralen Therapien müssen jedoch in der Regel täglich oral in Form von Tabletten eingenommen werden, um einen langfristigen Therapieerfolg zu ermöglichen. Daher existiert trotz des hohen Therapiestandards weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf in der HIV-Therapie. Dieser beruht insbesondere auf HIV-spezifischen Herausforderungen im persönlichen und beruflichen Alltag der Patientinnen und Patienten; denn auch in Deutschland sind diese aufgrund ihrer Erkrankung weiterhin Diskriminierung und Stigmatisierung ausgesetzt. Nur ein sehr geringer Teil geht komplett offen mit ihrer Erkrankung um. Auch Selbststigmatisierung spielt für manche eine große Rolle.

Im Rahmen zweier Studien, der Positive Perspectives II und der EU Unmet Needs Study, zeigte sich, dass die tägliche orale Tabletteneinnahme für manche Patientinnen und Patienten mit HIV-spezifischen Herausforderungen einhergeht. Zusammengefasst handelt es sich dabei vor allem um folgende Herausforderungen, die mit dieser langwirksamen Therapie erstmals adressiert werden können. Das ist zum einen die tägliche Erinnerung an die HIV-Erkrankung und alle damit eventuell verbundenen negativen Gefühle, Erinnerungen sowie Selbststigmatisierung, aber auch die tägliche Sorge, eine Tabletteneinnahme vergessen zu können. Zum anderen geht es um Herausforderungen vor allem in Bezug auf das Verstecken von Tabletten auf Reisen oder im Alltag aus Angst um die ungewollte Offenlegung des HIV-Status, zum Beispiel vor der Familie oder Arbeitskollegen. So berichteten einige HIV-Patientinnen und -Patienten, sie befürchteten sogar den Verlust ihres Arbeitsplatzes oder Ausgrenzung durch Familie und Freunde, wenn ihr HIV-Status durch die Entdeckung der Pillendose offengelegt würde.

Neben diesen HIV-spezifischen Herausforderungen gibt es auch rein medizinische Konstellationen, die die tägliche orale Einnahme der Therapie stark erschweren können. Zu nennen sind hier beispielsweise Malabsorption, Schluckbeschwerden oder gastrointestinale Nebenwirkungen. Von solchen rein klinischen Herausforderungen sind circa 10 bis 15 Prozent der HIV-Patientinnen und -Patienten betroffen. Auf Basis dieser Herausforderung ist es nicht verwunderlich, dass HIV-Patientinnen und -Patienten in Deutschland einen der stärksten ungedeckten therapeutischen Bedarfe in der Entwicklung langwirksamer Therapieregime sehen.

Als erstes langwirksames Therapieregime in der HIV-Therapie adressiert Cabotegravir und Rilpivirin diesen Bedarf und macht so die für manche Patientinnen und Patienten als belastend empfundene tägliche Tabletteneinnahme überflüssig. Daneben hat die intramuskuläre Applikation den Vorteil, dass die Substanzen aus dem Muskel systemisch absorbiert werden. Der Gastrointestinaltrakt wird damit komplett umgangen; so werden dort ablaufende Arzneimittelinteraktionen vermieden. Außerdem tritt eine Unabhängigkeit von Mahlzeiten ein. Neben dem Wegfall der täglichen Tabletteneinnahme sind dies zusätzliche relevante Vorteile des Therapieregimes.

Im zweiten Teil werde ich nun auf die dem Dossier zugrunde liegenden Daten eingehen. Die Zulassung des Therapieregimes beruht auf den folgenden Studien, welche auch im Dossier dargestellt werden: auf den Studien ATLAS und FLAIR, die das monatliche Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin mit der zVT vergleichen, sowie auf der Studie ATLAS-2M, welche das zweimonatliche Therapieregime mit der monatlichen Gabe vergleicht. Da keine randomisierte klinische Studie vorliegt, in der die zweimonatliche Dosierung direkt mit der zVT verglichen wird, wurden im Dossier zwei indirekte Vergleiche über 96 und 48 Wochen durchgeführt, die die zu bewertende zweimonatliche Dosierung mit der zVT vergleichen. Diese im Dossier

dargestellten indirekten Vergleiche zeigen bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils eine Gleichwertigkeit gegenüber der zVT. Zudem zeigte sich vor allem für die zweimonatliche Dosierung ein Anstieg der Therapiezufriedenheit.

Gerne möchte ich nun noch einmal die wichtigsten Punkte zusammenfassen. Trotz eines hohen Therapiestandards besteht weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf in der HIV-Therapie, der für manche Patientinnen und Patienten mit der täglichen Tabletteneinnahme einhergeht. Dies sind einerseits HIV-spezifische Herausforderungen wie die Angst vor Diskriminierung und Stigmatisierung und andererseits rein klinische Herausforderungen, zum Beispiel Schluckbeschwerden. Cabotegravir und Rilpivirin sind das erste vollständige langwirksame Therapieregime im Bereich HIV und bieten für diese Patientinnen und Patienten eine wichtige Therapieoption. Das Therapieregime zeigt in den vorgelegten indirekten Vergleichen Vorteile hinsichtlich Therapiezufriedenheit bei gleichwertiger Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber der zVT.

In der Gesamtschau bieten Cabotegravir und Rilpivirin patientenrelevante Vorteile, die sich aus der parenteralen Darreichungsform und der zweimonatlichen Applikation ergeben. Daher wird von ViV Healthcare für Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht. – Vielen Dank. Gerne stehen wir Ihnen jetzt für Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Scherzer und auch Herr Inghaag. – Ich kann zum einen feststellen, dass Herr Privatdozent Dr. Boesecke für die Deutsche AIDS-Gesellschaft seit 12:07 Uhr zugeschaltet ist. Ich würde auch gern die erste Frage an Herrn Boesecke stellen, bevor wir dann in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten.

Herr Boesecke, Sie hatten auch in der Stellungnahme ausgeführt, dass die erste komplett parenterale Therapieoption ein HIV-stigmatafreieres Leben ermögliche und für Patienten mit Schluckstörungen, gastrointestinalen Resorptionsstörungen etc. pp. doch sicherlich zum Einsatz kommen könne. Das hat der pharmazeutische Unternehmer soeben auch als sehr großen Vorteil dargestellt. Zudem habe ich Ihrer Stellungnahme aber entnommen, dass Sie doch ein bisschen kritisch auf die Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M geschaut hatten. Vielleicht können Sie uns einfach einmal eine Einschätzung geben, wie aus Sicht der Deutschen AIDS-Gesellschaft der Stellenwert der jetzt hier zur Bewertung anstehenden parenteralen Therapieoption in dieser Kombination einzuschätzen ist und wo Sie einen Zusatznutzen sehen oder auch nicht.

**Herr PD Dr. Boesecke (DAIG):** Herzlichen Dank. – Ich entschuldige mich für das Zuspätkommen. Ich bin an den diversen Firewalls der Uniklinik Bonn gescheitert, habe es aber nach mehr als zehnjähriger Betriebszugehörigkeit geschafft, mich auch wieder daran vorbeizubewegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sind Sie mir gegenüber im Vorteil. Ich wollte am Samstagnachmittag ins Büro, um mir etwas auszudrucken, weil das ein dickeres Dokument war. Ich bin gar nicht oben hineingekommen, weil der Zugang nicht funktioniert hat. Also, es war nicht mal die Firewall. Also, stell dir vor, du stehst vor deinem Büro, möchtest arbeiten, aber kommst nicht hinein. – Bitte.

**Herr PD Dr. Boesecke (DAIG):** Ich danke sehr für die Einladung. – Die HIV-Behandler sehen tatsächlich mit der hier jetzt anstehenden Therapie einen in der Sprechstunde beobachtbaren Bedarf gedeckt; Sie führten es gerade schon aus. Wir haben einen nicht irrelevanten Anteil an Patienten, die nach Jahren bis Jahrzehnten der oralen Therapie eine Therapiemüdigkeit entwickeln. Das Diagnosealter bei einer HIV-Infektion ist in Deutschland im Schnitt in den 30er-Lebensjahren. Das heißt, Sie haben hier Patienten vor sich, die jahrzehntelang eine Therapie einnehmen müssen. Das ist anders als bei Hypertonikern oder bei chronischen Tumorerkrankungen, die ja deutlich später kommen, 10, 20, 30 Jahre später.

In der Tat gibt es trotz virologisch guter Wirksamkeit auch Unverträglichkeiten. Viele Patienten nehmen natürlich diese Tabletten ein, weil einfach nichts anderes da ist, um virologisch gut supprimiert zu sein, dies aber mit dem Nachteil, dass es im Magen-Darm-Trakt, im Magenbereich, dauerhaft chronische Unverträglichkeiten gibt, die eben in Kauf genommen werden, weil natürlich niemand mehr an AIDS sterben möchte.

Der Bedarf ist in den letzten Jahren in der Sprechstunde, so finden wir, gestiegen. Es gibt gehäuft Nachfragen nach anderen Darreichungsformen. Bisher haben wir mit dem Fuzeon ja nur für sehr schwer vortherafierte Patienten eine subkutane Formulierung und mit den neulich diskutierten intravenösen Infusionen auch nur additive Therapien für Patienten, die eigentlich schon sehr viel bzw. ausertherapiert sind. Hier steht jetzt tatsächlich in der Behandlung sowohl für die Patienten als auch für uns eine Zeitenwende an, wenn Sie so wollen – das kann man ein bisschen mit der Einführung der Integrasehemmer 2007 vergleichen –, weil wir doch hier erstmalig auch bei Patienten auf einer Erstlinientherapie auf eine vollkommen nicht mehr orale HIV-Therapie umstellen können.

Der eine Aspekt – das habe ich gerade ausgeführt – bezieht sich auf die Unverträglichkeiten, der andere betrifft die Lebensführung und das Stigma, was mit HIV immer noch verbunden ist. Das ist etwas anderes als eine Schilddrüsenerkrankung oder ein Diabetes Mellitus. Sie können sich vorstellen, HIV-Tabletten können Sie nicht ohne Weiteres so herumstehen lassen. Wie wollen Sie Ihren heranwachsenden Kindern erklären, was für eine Pillendose da im Küchenschrank steht, wo wollen Sie die abschließen? Das macht bei Reisen Schwierigkeiten, das macht in WG's, in Gruppenunterkünften, bei Flüchtlingen große, große Probleme.

Diese Probleme umgehen Sie, wenn Sie Ihre intramuskulär zu verabreichende Therapie immer mit an Bord haben und dann eben alle acht Wochen zur Auffrischung vorbeikommen müssen. Da ist natürlich nicht für jeden Patienten etwas, völlig klar. Aber es gibt doch einen Bedarf von Menschen, die gerne die eine Tablette am Tag loswerden möchten, um ihre Therapie intramuskulär zu bekommen.

Ich habe die Zeitenwende angedeutet. Das ist ja erst die erste Runde an Therapeutika, die im HIV-Bereich parenteral eingesetzt werden. Es gibt viele Phase I- bis Phase-III-Studien mit subkutan zu applizierenden Substanzen, die demnächst anstehen, oder sogar mit Implantaten. Das heißt, wir werden uns in den nächsten Jahren bis Jahrzehnten im HIV-Bereich tatsächlich etwas weg von den oralen Therapien hin zu parenteralen Therapieformen bewegen. Da macht die Substanzkombination, deren Einzelsubstanzen ja schon lange erprobt sind, durchaus Sinn: Das Rilpivirin setzen wir schon sehr lange im klinischen Alltag ein, und das Cabotegravir ist pharmakologisch sehr verwandt mit dem Bictegravir und dem Dolutegravir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Boesecke. – Jetzt habe ich Frau Hager, GKV-SV, dann Frau Bickel, KBV, und Frau Teupen, Patientenvertretung. – Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Vielen Dank. – Herr Boesecke, ich habe gleich zu zwei Punkten, die Sie angesprochen haben, Rückfragen an Sie. Zum einen sagten Sie, dass das Therapieregime insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Therapiemüdigkeit infrage kommt. Der EPAR weist ziemlich eindeutig darauf hin, dass das Therapieregime nicht für Patienten empfohlen wird, die mit der Therapieadhärenz ein Problem haben. Wie schätzen Sie das in der Praxis ein? Wie häufig werden durch diese sehr langen Therapieintervalle möglicherweise zusätzliche Probleme mit Therapieadhärenz auftreten? Wie schätzen Sie demzufolge auch das Risiko für eine Resistenzbildung hier ein?

Die andere Frage bezieht sich auf die von Ihnen angesprochenen Patientinnen und Patienten mit Unverträglichkeiten, die nach Alternativen suchen: Wie groß schätzen Sie diese Population im hier betrachteten Anwendungsgebiet ein?

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

**Herr PD Dr. Boesecke (DAIG):** Erstens. Das Thema Adhärenz ist in der Tat wichtig; das ist im HIV-Bereich schon immer wichtig gewesen. Unsere Patienten machen, wenn Sie so wollen, einen sehr guten Job, weil sie in über 95 Prozent der Fälle ihre Tabletten einnehmen. Das ist mehr, als der kardiologische Kollege von seinen Patienten im Durchschnitt erwarten darf.

Man darf aber nicht vergessen, dass bei unterschiedlichen Darreichungsformen die Adhärenz natürlich auch unterschiedlich ist. Jemand, der bei einer oralen Therapie andeutet, dass er therapiemüde werden könnte – noch nicht ist, aber werden könnte; und das sind ja Signale, die wir auffangen müssen, um die Resistenzentwicklung idealerweise zu verhindern –, der wird natürlich unter oraler Therapie eine Adhärenzverschlechterung erfahren, die mit der Umstellung auf die intramuskuläre Gabe so nicht mehr der Fall sein wird, weil eben eine andere Darreichung der HIV-Therapie erfolgt.

Resistenzentwicklung ist bei allen HIV-Therapien ein Problem; das wird natürlich auch bei den i.m.- Substanzen so bleiben. Wer sozusagen nicht nach- oder auffüllt – egal, ob sie jetzt eine Tablette nehmen oder sich sozusagen ihre Spritze verpassen –, hat natürlich prinzipiell das Risiko einer Resistenzentwicklung. Aber in den letzten Jahren bis Jahrzehnten haben wir doch gesehen, dass das ein vernachlässigbarer Anteil an Patienten ist, wie wir in den Vorbesprechungen bei den Salvage-Therapien auch erlebt haben. Der Markt an Patienten, um die es hier geht, ist sehr, sehr klein. Pro Fachabteilung kann man die Patienten eigentlich an einer Hand abzählen. Gott sei Dank hat das in den letzten Jahren durch die potenten Medikamente – auch hier bei der i.m.-Verabreichung ist ja mit Cabotegravir ein Integrasehemmer dabei, die eine hohe Resistenzbarriere haben – zunehmend weniger ein Problem in der Versorgung dargestellt.

Zweitens zur Unverträglichkeit. Da waren vom Unternehmen, glaube ich, knapp über 30 Prozent an HIV-Patienten ausgeworfen, die das deutschlandweit betreffen könnte. Meines Erachtens ist das ein bisschen vom Behandlerschwerpunkt abhängig. Wenn Sie in einer HIV-Schwerpunktpraxis tätig sind, mag die Zahl etwas niedriger sein, als wenn Sie in der Universitätsambulanz arbeiten, Institutionen, die traditionell eher sozusagen komplexere Patienten anziehen. Ich kann Ihnen keine Prozentzahl so richtig sagen.

Man darf nicht denken, dass sich Unverträglichkeiten in virologisches Versagen ummünzen. Also, mit Sicherheit ist es nicht so, dass ein Drittel unserer Patienten virologisch nicht gut kontrolliert ist. Das stimmt sicherlich nicht. Aber eine Unverträglichkeit spiegelt sich nicht gleich im virologischen Versagen wider, weil eben unsere Patienten sehr, sehr gewillt sind, mit viel Mühe und Einsatz ihre Therapie unbedingt zu nehmen, um eben mit der Viruslast unter der Nachweisgrenze zu sein. Das ist ja der harte Endpunkt, den wir jedes Mal bei einem klinischen Besuch besprechen, wobei es auch immer für Aufruhr und Unruhe sorgt, wenn das eben mal nicht der Fall ist, sodass Unverträglichkeit – dieser etwas graue Bereich des „wird im Magen-Darm-Trakt nicht gut vertragen“, den man auch von anderen Medikamenten kennt – um des Überlebens willen, ganz platt gesagt, natürlich in Kauf genommen wird, um virologisch gut supprimiert zu sein. In der Tat denke ich, dass man in unserer Abteilung bei etwa 10, 15, 20 Prozent landet, je nachdem, welchen Behandler Sie fragen. Es ist durchaus ein relevanter Anteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hager, Frage beantwortet?

**Frau Hager:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. – Sie haben hier einen indirekten Vergleich vorgelegt, obwohl ja durchaus auch die Vorlage der zwei RCTs möglich gewesen wäre, die natürlich dann eine andere Applikation, also nur einmal monatlich anstelle von zweimonatlich, enthalten.

Die erste Frage: Warum haben Sie diesen Vergleich nicht primär vorgelegt? Dann hätten Sie darauf aufbauend auch die weitere Studie, ATLAS-2M, die das letztendlich bestätigt, vorlegen können.

Die zweite Frage: Ist in diesen RCTs, die ja offene Studien waren, die Lebensqualität erhoben worden? Meines Erachtens ist das geschehen. Es wurde von Ihnen postuliert, dass sich da Unterschiede in der Lebensqualität ergeben würden. Zeigten sich denn in diesen RCTs Unterschiede in der Lebensqualität?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das für den pU? – Herr Ingenhaag, bitte.

**Herr Dr. Ingenhaag (ViiV):** Ich würde beginnen, und dann kann Herr Banik fortsetzen.

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

**Herr Dr. Ingenhaag (ViiV):** Zu dem ersten Punkt. Wir haben nur die Q2M im Dossier dargestellt und hier auch nur den indirekten Vergleich, weil wir nur die zweimonatliche Dosierung auf den Markt gebracht haben. Entsprechend haben wir uns dafür entschieden, in dem Dossier, weil kein direkter Vergleich zwischen der Q2M und der zVT vorliegt, eben auf den indirekten Vergleich zurückzugreifen und nicht noch einmal die Einzelstudien darzustellen. Die Rückmeldung, die wir hierzu von Behandlerinnen und Behandlern erhalten haben, bestätigt auch, dass in der Praxis nur das zweimonatliche Dossierschema versorgungsrelevant ist.

Wir haben jedoch zusätzlich auch alle relevanten Auswertungen hinsichtlich der monatlichen Dosierung, aber auch der Einzelstudien im Dossier dargestellt, da diese auch die Basis für den indirekten Vergleich im Dossier zwischen der zweimonatlichen Dosierung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ingenhaag. – Jetzt ergänzend Herr Dr. Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Danke schön, das hat sich damit erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar.

(Frau Bickel: Eine Rückfrage dazu! Mir geht es ja um Lebensqualität!)

– Klar. – Bitte noch einmal Frau Bickel. – Bitte wiederholen Sie die Nachfrage.

**Frau Bickel:** Es handelte sich um offene Studien, um ein offenes Studiendesign. Das heißt, dadurch kann man natürlich auch Effekte in der Lebensqualität sehen. Ich möchte gerne wissen, inwieweit sich in den RCTs positive Effekte in der Lebensqualität zwischen einerseits der intramuskulären Gabe, die einmal monatlich gegeben wurde, und andererseits der täglichen Gabe in dem Vergleichsarm gezeigt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu jetzt Herr Ingenhaag und Frau Stryewski. – Bitte schön, Herr Ingenhaag, dann Frau Stryewski.

**Herr Dr. Ingenhaag (ViiV):** Ich würde zu dieser Frage direkt an Frau Stryewski übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Stryewski.

**Frau Stryewski (ViiV):** Wir haben in allen Studien Lebensqualitätsendpunkte erhoben, und wir haben auch hier positive Effekte gesehen. Bei Woche 48 haben wir bei der ATLAS-Studie positive Effekte gesehen, und zwar sowohl beim HIV Treatment Satisfaction Questionnaire HIV-TSQc – das betrifft vor allem die Therapiezufriedenheit – als auch beim HAT-Quality of Life; das war beim Medication Score. Hier zeigen sich entsprechend signifikant positive Ergebnisse für die langwirksame Therapie im Vergleich zur oralen Therapie. Bei 96 Wochen haben wir dann in der Studie FLAIR auch entsprechend positive Effekte bei der Therapiezufriedenheit gesehen.



Wir haben in der Stellungnahme außerdem noch einen indirekten Vergleich über 48 Wochen durchgeführt, der nur auf der Studie FLAIR und der Studie ATLAS-2M beruht. Auch hier haben wir signifikant positive Ergebnisse für die langwirksame Therapie bei den eben genannten Endpunkten gesehen, das heißt beim HIVTSQc und beim HAT-Quality of Life beim Medication Score.

Zudem kann man in der Studie ATLAS-2M vergleichen, wie sich die Therapiezufriedenheit und die sonstige Lebensqualität im Vergleich der zweimonatlichen zur monatlichen Dosierung entwickelt haben. Hier sehen wir auch eine stärkere Verbesserung bei der zweimonatlichen Dosierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Stryewski. – Nachfrage Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Wir sehen die Therapiezufriedenheit jetzt nicht als Lebensqualität an. Mir ging es jetzt wirklich um die Lebensqualität, nicht um die Therapiezufriedenheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung Frau Stryewski.

**Frau Stryewski (ViiV):** Der HIVTSQc, der die Therapiezufriedenheit misst, wird von den Patienten selbst berichtet. Von daher sehen wir ihn als patientenrelevant und entsprechend auch für die Lebensqualität als relevant an. Aber zudem sehen wir eben auch bei dem Medication Score des HAT-Quality of Life positive Effekte sowohl bei ATLAS in der Einzelstudie als auch beim indirekten Vergleich über 48 Wochen zwischen ATLAS und ATLAS-2M.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, zufrieden?

**Frau Bickel:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Frau Hager. – Frau Teupen, PatV.

**Frau Teupen:** Ich hatte die exakt gleiche Frage wie Frau Bickel zur Lebensqualität, weil es durchaus sinnvoll sein kann; es ist mit Sicherheit für die Patienten relevant in ihrer Lebensführung. Das Gesagte vorhin bezog sich ja auch auf Nebenwirkungen, auf Magen-Darmtrakt-Probleme. Gab es denn neben der Lebensqualität oder der Patientenzufriedenheit, der Therapiezufriedenheit, auch Effekte bei den Nebenwirkungen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Scherzer.

**Frau Scherzer (ViiV):** Es gab grundsätzlich ein vergleichbares Bild bezüglich der Nebenwirkungen zwischen den langwirksamen Therapien und der oralen zVT. Es wurden nicht speziell Patienten eingeschlossen, die gastrointestinale Nebenwirkungen hatten. Deshalb ergab sich da auch ein vergleichbares Bild.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Scherzer. – Zufrieden, Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich Frau Hager, GKV SV.

**Frau Hager:** Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für den indirekten Vergleich, den Sie vorgelegt haben, keine Ähnlichkeitsprüfung durchgeführt und führen an, dass die Patientencharakteristika, also die Baseline-Daten, Ihnen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vollständig vorlagen. Woran lag das? Vor dem Hintergrund, dass Sie die Studie selbst durchgeführt haben, der Studienbeginn schon einige Jahre zurückliegt und Ihnen die Endpunktdaten, die sehr viel später erhoben werden, auch vorliegen, konnten wir das so nicht nachvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte? – Herr Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Wir haben dieses Versehen, dass die Baseline-Daten nicht komplett im Dossier dargestellt waren, selbst erst durch die IQWiG-Bewertung bemerkt; das bedauern

wir wirklich sehr. Es ist aber nicht so, dass wir erstens die Ähnlichkeitsprüfung nicht durchgeführt hätten und wir zweitens darüber keine Kenntnis hatten.

Man kann vielleicht vorausschicken, dass das Thema in der ATLAS-2M dadurch entsteht, dass das für die Nutzenbewertung relevante Kollektiv nicht zu 100 Prozent mit dem Studienkollektiv übereinstimmt. Für die Gesamtstudie sind alle demographischen und anamnestischen Punkte im Studienbericht klar dargestellt. Die Teilpopulation im Dossier umfasst circa 63 Prozent dieses Studienkollektivs. Von daher war von vornherein einerseits sehr gut vorherzusehen, dass es eine große Übereinstimmung geben sollte.

Darüber hinaus lagen von internen Präsentationen, Publikationsvorbereitungen und Diskussionen diese Daten vor. Wir haben deshalb auch im Dossier die Ähnlichkeitsprüfung beschrieben, insbesondere zwischen ATLAS und FLAIR, aber auch zwischen ATLAS, Flair und ATLAS-2M. Wir haben diese Daten jetzt in der Stellungnahme nachgereicht und noch einmal systematisch zusammengestellt, auch im Überblick der drei Studien. Für uns ergibt sich daraus weiterhin, dass die Studien ähnlich und damit für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Banik. – Dazu Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Nink:** Dazu wollte ich gerade auch noch einmal nachfragen, weil jetzt verschiedene Dinge angesprochen wurden, die im Dossier dargestellt oder auch nicht dargestellt waren.

Ich will hier noch einmal festhalten: Im Dossier selber ist die Ähnlichkeitsprüfung, die für adjustierte indirekte Vergleiche eine Grundvoraussetzung ist und auch von den Modulvorlagen so gefordert wird, nicht dargestellt worden. Es ist weder eine Methodik für die Ähnlichkeitsprüfung beschrieben worden, noch ist sie dann gemacht worden, beispielsweise in einer vergleichenden Darstellung der entsprechenden Patientencharakteristika. Es ist dafür nicht ausreichend, dass man die Informationen irgendwo im Dossier platziert. Da war halt das Hauptproblem, dass dann auch wesentliche Patientencharakteristika für die Studie ATLAS-2M gefehlt haben.

Eine weitere Frage ergibt sich daraus, dass es tatsächlich Hinweise gibt, wonach sich gerade die ATLAS-Studien und die FLAIR-Studie deutlich unterscheiden, was die eingeschlossenen Populationen betrifft. Wir haben in der FLAIR-Studie ausschließlich therapienaive Patientinnen und Patienten, die nach einer 20-wöchigen Therapie auf die Studienintervention umgestellt werden, während in den ATLAS-Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, die schon eine relativ lange Therapieerfahrung über vier bis fünf Jahre haben. Ich weiß nicht, wie Sie daraus die Ähnlichkeit der Studien ableiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Da setze ich noch einmal fort. Wir sind der Meinung, dass es keine festgelegte Methodik für die Ähnlichkeitsprüfung gibt – das sagt auch das IQWiG-Methodenpapier so nicht –, sondern es sich um eine Gesamteinschätzung handelt, die wir dargestellt haben. Wie gesagt, das Fehlen der Baseline-Daten des Subkollektivs der ATLAS-2M bedauern wir sehr. Dadurch waren Sie nicht in der Lage, das so nachzuvollziehen wie wir; das ist uns völlig klar. Jetzt liegt das vor, und Sie sind dann hoffentlich auch weitgehend davon überzeugt.

Das Argument des Unterschiedes zwischen ATLAS und FLAIR besteht einerseits. Wir wissen, dass die Vorbehandlungsdauer kürzer und auch das Alter der Patienten in FLAIR geringer ist. Das ist ein struktureller Unterschied, der sich genau aus diesem Design ergibt. Die entscheidende Frage für die Nutzenbewertung sollte ja aber sein: Ist das auch ein wesentlicher Grund in Bezug auf eine Effektmodifikation? Also, bringt dieser Unterschied auch wirklich Unterschiede bezüglich des patientenrelevanten Nutzens mit sich?

Wir sind in dem Zusammenhang sehr sicher, dass das nicht der Fall ist, weil wir im Dossier eben auch die Metaanalysen von ATLAS und FLAIR zu Woche 48 durchgeführt haben. Wir haben Heterogenitäten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auch nur in Bezug auf diese Faktoren gefunden, und das ist dann auch nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen.

Bei Woche 96 besteht der Unterschied zwischen FLAIR und ATLAS-2M; da gibt es den gleichen Unterschied der Vorbehandlungsdauer und des Alters. Alle anderen Kriterien sind unseres Erachtens da sehr gering unterschiedlich und sprechen ganz deutlich für eine Ähnlichkeit. Wir sind in diesem Ansatz auch dadurch bestärkt, dass die EMA im EPAR ebenfalls ganz klar ausgeführt hat, dass ein Poolen sogar der Studien ATLAS und FLAIR aus ihrer Sicht gerechtfertigt sei, weil die Studien bezüglich der relevanten Endpunkte als ähnlich anzusehen seien. Wir haben ja über das Poolen hinaus durch die Metaanalyse zusätzlich die Möglichkeit, es zu beurteilen, wie heterogen es denn ist, also insofern noch etwas mehr Informationen als die EMA.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Banik. – Frau Nink, okay, oder Nachfrage?

**Frau Nink:** Vielleicht nur ein kurzer Hinweis. Das eine ist die Ähnlichkeitsprüfung, das andere ist dann die Homogenitätsprüfung. Sie haben ja selber beschrieben, dass Sie da Unterschiede und teilweise Heterogenität bei einzelnen Endpunkten gefunden haben. Da könnte man sich dann überlegen, woher sie kommt, und dann kann man sich natürlich sagen: Na ja, die Studien sind ja unterschiedlich. – Das nur noch mal, um es ein bisschen einzusortieren. Aber vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Jetzt noch mal dazu Herr Banik, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Nur ganz kurz. Dieser Passus zur Unterschiedlichkeit der Studien bezüglich Vorbehandlung und Alter ist ausführlich im Dossier in einem längeren Abschnitt dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch einmal eine ganz kurze Rückfrage. Sie hatten die Baseline-Charakteristika für die Gesamtpopulation im Dossier dargestellt, aber nicht für die Teilpopulation. Habe ich das richtig verstanden?

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

**Herr Dr. Dr. Banik (ViiV):** Nein.

(Frau Bickel: Beziehungsweise für die ATLAS-2M-Studie, die meine ich jetzt!)

– Ja, habe ich verstanden. – Wir haben aus einem jetzt nicht mehr aufzuklärenden redaktionellen Versehen für die ATLAS-2M auch nicht die Charakteristika der Gesamtstudie dargestellt. Die wären ja auch wirklich nicht zutreffend gewesen. Es ist eben leider Gottes ganz weggefallen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – Keine, okay. Dann würde ich dem pU noch mal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten 40 Minuten zusammenzufassen, wenn das gewünscht ist. Danach könnten wir die Anhörung schließen. – Herr Ingenhaag, Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Dr. Ingenhaag (ViiV):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mit Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion steht HIV-Patientinnen und -Patienten nun erstmalig ein langwirksames Therapieregime zur Verfügung, das die tägliche Tabletteneinnahme überflüssig macht. Es wird alle zwei Monate intramuskulär injiziert.

Wir haben die patientenrelevanten Vorteile dargelegt, die insbesondere mit dem Wegfallen einer täglichen Tabletteneinnahme einhergehen und HIV-spezifische Herausforderungen aufgrund von Diskriminierung und Stigmatisierung sowie medizinische Herausforderungen adressiert. Wir haben auch erläutert, dass in Deutschland nur das zweimonatliche Dossierschema von Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion auf den Markt gebracht wurde und wir aus diesem Grund im Dossier auch nur diese betrachtet haben. Es sind jedoch auch alle relevanten Auswertungen hinsichtlich der monatlichen Dosierung im Dossier enthalten.

Wir haben ebenfalls dargelegt und diskutiert, dass die eingeschlossenen Studien vergleichbar sind und somit zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Mögliche Effektmodifikationen wurden bei den Analysen berücksichtigt und diskutiert.

In der Gesamtschau sehen wir insbesondere im Hinblick auf den weiterhin bestehenden Bedarf in der HIV-Therapie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ingenhaag, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben, insbesondere an Herrn Dr. Boesecke als klinischen Sachverständigen. Wir können damit diese Anhörung schließen und werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere weiteren Beratungen einbeziehen.

Ich wünsche allen, die nur an dieser Anhörung teilgenommen haben, jetzt noch einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:30 Uhr. – Danke.

Schluss der Anhörung: 12:42 Uhr