

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/  
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Oktober 2013  
von 10.06 Uhr bis 11.44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld  
Herr Kandlbinder  
Herr Nowotsch  
Herr Dr. Schuster

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nouvertné  
Herr Dr. May (nicht anwesend)

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

Herr Sandtmann  
Frau Ranneberg

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

Frau Dr. Becker  
Frau Wendel-Busch

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

Herr Dr. Walli  
Frau Thoma

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz  
Herr Burgardt

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

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ):**

Herr Dr. Schewe

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Es geht um die Substanz EVG/COBI/FTC/TDF zur Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen.

Basis des Stellungnahmeverfahrens und auch der heutigen mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 12. September 2013, die zu dem Ergebnis kommt, dass bei therapienaiven Patienten, das heißt bei solchen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind, ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus EFV/FTC/TDF gegeben ist. Das IQWiG sieht für die beiden relevanten Patientengruppen Weiße und Nichtweiße, dass trotz leichter Divergenzen im Ergebnis bei den Ergebnissen auf Endpunktebene negative Therapieeffekte die positiven überwiegen. Bei der zweiten Gruppe, den vorbehandelten Patienten, sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, weil keine relevante Studie vorgelegt worden ist bzw. vorgelegen hat.

Wir haben uns heute im Stellungnahmeverfahren, wie ich glaube, im Prinzip mit drei zentralen Punkten zu beschäftigen. Erstens geht es um die rechtliche Fragestellung, in welchem Verhältnis § 5 Abs. 7 Ziffer 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zu § 7 Abs. 2 Satz 6 steht. Darauf nehmen ja mehrere Stellungnehmer ausführlich Bezug und schließen aus der Regelung des § 7 Abs. 2 Satz 6, dass eben eine Nutzenbewertung in der vom IQWiG in der ersten Fallgruppe vorgesehenen und vorgeschlagenen Art und Weise generell nicht möglich sei. Dann haben wir uns inhaltlich mit der Frage zu beschäftigen, welche Bedeutung AIDS-definierende Erkrankungen als Endpunkte auf Endpunktebene haben, wie Viruslast und andere Dinge im Verhältnis zu den AIDS-definierenden Erkrankungen gesehen werden können. Daraus abgeleitet stellt sich die inhaltliche Frage: Gibt es eine nachweisbare Ursächlichkeit und Kausalität zwischen der Anwendung der Kombination und den AIDS-definierenden Erkrankungen, oder ist das etwas, was zu Beginn einer Therapie regelhaft einzutreten vermag? Wie werden hier dann auch entsprechend die Evidenzen gesehen? Das sind aus meiner Sicht – sage ich mal so – die drei zentralen Punkte, über die wir uns unterhalten sollten und müssen, neben selbstverständlich den anderen Fragestellungen, die Sie vielleicht hier noch einbringen wollen.

Es haben Stellungnahmen abgegeben: Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, die Deutsche AIDS-Gesellschaft, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße hier – und das müssen wir fürs Protokoll festhalten – Frau Dransfeld, Herrn Kandlbinder, Herrn Nowotsch und Herrn Dr. Schuster von Gilead, Herrn Nouvertné von Bristol-Myers – Herr Dr. May hat sich abgemeldet; er ist nicht da –, Herrn Sandtmann und Frau Ranneberg von Janssen, Frau Dr. Becker und Frau Wendel-Busch von MSD, Herrn Dr. Walli und Frau Thoma von ViiV Healthcare, Frau Lietz und Herrn Burgardt vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, dann Herrn Professor Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und Herrn Dr. Schewe von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. Wenn noch jemand anwesend ist, den ich nicht aufgerufen habe, möge der sich bitte melden. – Dann haben wir das abgeschlossen.

Ich weise darauf hin, dass wir heute Wortprotokoll führen. Deshalb meine herzliche Bitte: Benutzen Sie die Mikrofone, und nennen Sie jeweils Ihren Namen und die Institution oder Firma, für die Sie das Wort ergreifen.

Ich würde vorschlagen, dass wir eine kurze Einführungsrunde machen, in der Sie noch einmal auf die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte eingehen. Die Stellungnahmen haben wir alle – ich sage: wie immer – gelesen und auch zum Gegenstand unseres Wissens und unserer Vorbereitungen gemacht, sodass Sie jetzt die 428 Seiten nicht noch einmal vorzulesen brauchen. Ich bitte Sie vielmehr, sich auf die wesentlichen Punkte zu fokussieren, auf die es für die Entscheidung wirklich ankommt. – Wer möchte beginnen? – Herr Nowotsch, bitte schön. Sie haben das Wort.

**Herr Nowotsch (Gilead Sciences):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Meine Damen und Herren! Wir wollen uns kurz fassen und die prägnanten Punkte besonders betonen. Das IQWiG kommt ja zu dem Schluss, dass Stribild® für die nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zur Vergleichstherapie einen Schaden verursacht und dass für die vorbehandelten Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Diese Bewertung ist aus unserer Sicht methodisch, inhaltlich und rechtlich, insbesondere zulassungsrechtlich, nicht haltbar.

Die Punkte, die ich jetzt nenne, sind ganz sicherlich unstrittig, aber ich möchte sie aus gegebenem Anlass heute zur Einleitung ganz bewusst sagen: Erstens. Die Nutzenbewertung ist an die arzneimittelrechtliche Zulassung gebunden. Zweitens. Der Gesetzgeber möchte auch keine Methodenfreiheit im Nutzenbewertungsprozess, sondern, ganz im Gegenteil, der G-BA, aber auch das pharmazeutische Unternehmen sollen ganz bewusst eine rechtssichere und tragfähige Grundlage für die Nutzenbewertung durch das IQWiG erhalten. Das ist ja auch der Grund dafür, dass die inhaltlichen Ausführungen klar geregelt sind, und zwar im Sozialgesetzbuch, in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in der Verfahrensordnung und auch im Methodenpapier. Das ist die Grundlage, das ist der gesetzliche Rahmen für die Nutzenbewertung. Im Stribild®-Verfahren gab es dagegen durch das IQWiG aber entscheidende Verstöße, insbesondere, weil unter anderem die Bindungswirkung der Zulassung durch das IQWiG gebrochen worden ist.

Laut Sozialgesetzbuch und laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung darf in der Nutzenbewertung der Zulassungsbehörde, also in diesem Fall der EMA, bezüglich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Produktes nicht widersprochen werden. In unserem Fall ist das besonders deutlich, weil bei Stribild® der Komparator der Zulassungsstudie gleichzeitig auch die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Was heißt das? Das heißt, die Datenbasis, auf der die europäische Zulassungsbehörde die Zulassung erteilt hat, ist genau die gleiche Datenbasis, auf der das IQWiG dem Präparat jetzt einen Schaden unterstellt. Wenn die Bewertung des IQWiG also richtig wäre, dann hätte Stribild® die Zulassung gar nicht erhalten können. Das wird gleich deutlich werden, wenn wir über zwei Dinge sprechen werden, nämlich erstens über die AIDS-definierenden Ereignisse und zweitens über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. In beiden Fällen wird das deutlich werden.

Die Bindungswirkung der Zulassung ist auch noch aus einem anderen Grund entscheidend, nämlich für die Bewertung bei den vorbehandelten Patienten. Es ist ja so, dass für die vorbehandelten Patienten keine unmittelbaren klinischen Daten vorliegen. Die EMA hat für Stribild® die Zulassung aber sowohl für die nicht vorbehandelten Patienten als auch für die vorbehandelten Patienten erteilt. Das heißt, wenn die EMA die Daten der nicht vorbehandelten Patienten als übertragbar auf die vorbehandelten Patienten ansieht, dann kann das, denke ich, durch das IQWiG nicht grundsätzlich negiert und ausgeschlossen werden. Ich könnte vielleicht noch nachvollziehen, dass man dann sagt, der übertragene Zusatznutzen könne womöglich nicht quantifiziert werden, aber es komplett zu negieren und die Augen komplett davor zu verschließen, das geht, glaube ich, nicht. Das geht auch deswegen nicht, weil Stribild® sicherlich kein Einzelfall ist. Dieses Thema wird uns in Zukunft auch weiterhin beschäftigen. Es braucht also eine Lösung, wie man sich damit auseinandersetzen will. Das kann man nicht einfach ausklammern.

Wie kann es also sein, dass das IQWiG bei Stribild® zu einer komplett gegensätzlichen Einschätzung kommt und der europäischen Zulassungsbehörde grundsätzlich widerspricht? Dafür gibt es aus unserer Sicht zwei Gründe.

Der erste Grund: Morbiditätsendpunkte wurden willkürlich ausgewählt. Im Bereich HIV sind die Viruslast und die CD4-Zellzahl die validierten Surrogatparameter für die Morbidität. Seit über 15 Jahren werden alle antiretroviralen Therapien durch alle Zulassungsbehörden auf der Basis von diesen beiden Surrogatparametern zugelassen. Genau diese Parameter, die also maßgeblich für die Nutzenbewertung der europäischen Zulassungsbehörde sind, hat das IQWiG eben nicht berücksichtigt. Was hat das IQWiG stattdessen getan? Stattdessen hat es mit AIDS-definierenden Ereignissen einen Endpunkt herangezogen, der erstens nicht präspezifiziert war und auf den außerdem die untersuchte Studie nicht gepowert war. Das ist vielleicht auch wert, berücksichtigt zu werden. Ein Blick auf weitere im Dossier vorliegende Evidenz hätte gereicht, um zu sehen, dass hier kein Signal vorliegt und dass medizinisch plausibel auch nichts abgeleitet werden kann. Genau diesen Punkt, diesen Schritt haben die Zulassungsbehörden aus gutem Grund getan; denn wir sprechen hier tatsächlich über eine Nutzen-Risiko-Einstufung von Stribild®.

Die Vorgehensweise des IQWiG weicht zusätzlich fundamental von den beiden bisher zu HIV gelauteten Verfahren ab. Das sind die Verfahren Edurant® und Eviplera®, die vor ungefähr einem Jahr gewesen sind. Auch in diesen beiden Verfahren lagen Informationen zu den AIDS-definierenden Ereignissen vor, wurden in der Nutzenbewertung aber noch nicht einmal erwähnt. Stattdessen wurden in diesen beiden Verfahren die akzeptierten Surrogatparameter Viruslast und CD4-Zellzahl bewertet. Wenn das in dem Verfahren für Stribild® auch gemacht worden wäre, dann hätte das IQWiG für Stribild® nicht einen Schaden abgeleitet, sondern einen Zusatznutzen identifiziert. Aus meiner Sicht verletzt das IQWiG hier eindeutig den Grundsatz der Wettbewerbsneutralität. Ich möchte kurz die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zitieren. Dort steht eindeutig – ich zitiere –: Bei gleichgerichteten Therapien sind einheitliche Bewertungsgrundsätze anzuwenden.

Der zweite Grund dafür, dass das IQWiG in seiner Bewertung grundsätzlich von der EMA abweicht, ist die Tatsache, dass eine undifferenzierte Bewertung des Sicherheitsprofils stattfindet. Vielleicht einen Punkt vorneweg: Das IQWiG führt in seinem Dossier zwar die Überschrift „Nebenwirkungen“ an, dort untersucht es aber gerade nicht den patientenrelevanten Endpunkt Nebenwirkungen, sondern die unerwünschten Ereignisse. Warum ist das wichtig? Ein unerwünschtes Ereignis ist ja per Definition jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Das bedeutet, es muss nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang stehen. Im Gegensatz dazu ist eine Nebenwirkung per Definition eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel, also ganz klar mit einem definierten Kausalzusammenhang.

Ich möchte es nicht überstrapazieren, aber ich denke, es macht Sinn, sich hier auch Beispiele anzuschauen, die aus dem Studienreport der Studie 102 – um die Studie geht es hier ja auch – resultieren. Da finden sich nämlich unter den unerwünschten Ereignissen neben Punkten wie Sonnenbrand und Alkoholvergiftung auch Tierbisse und eine Schusswunde. Es ist natürlich vollkommen richtig, sinnvoll und wichtig – daran soll bitte auch kein Zweifel aufkommen –, dass all diese Dinge erfasst werden, auch um zu schauen, ob sich Häufungen ergeben und eine Kausalbeziehung hergestellt werden muss; aber es geht nicht, dass daraus undifferenziert Schlussfolgerungen abgeleitet werden. Zulassungsrechtlich sind ja dann auch nur die Ereignisse mit potenziellem Kausalzusammenhang relevant, also die tatsächlichen Nebenwirkungen, und nur diese finden sich auch in der Fachinformation wieder.

Warum also kommt das IQWiG hier zu einer anderen Einschätzung als die EMA? Es leitet den behaupteten Schaden aus Ereignissen ab, die nicht mit Stribild® im Zusammenhang stehen, und dies, obwohl wir im Dossier nachgewiesen haben, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse überhaupt nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen und deswegen von der EMA auch gar nicht in der Fachinformation erwähnt werden. – So, das waren diese zwei Punkte.

Der aus diesen beiden Punkten so abgeleitete Schaden, einmal für die AIDS-definierenden Ereignisse und dann für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wird im weiteren Verlauf benutzt, um abzuleiten, dass die Gesamtbilanz des Sicherheitsprofils negativ sei. Das erfolgt einzig und allein anhand der Kategorisierung in schwerwiegende oder nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die tatsächlichen Vorteile im Sicherheitsprofil werden dann nicht mehr entsprechend gewürdigt und bilanziert.

Es gibt einen darüber hinausgehenden Punkt, den ich kurz erwähnen möchte und an dem deutlich wird, dass das IQWiG tatsächlich patientenrelevante Kriterien im klinischen Versorgungsalltag außer Acht lässt: Der vom IQWiG als statistisch signifikant ermittelte Vorteil bei psychiatrischen Ereignissen wird in diesem Fall allein wegen einer willkürlich festgelegten Konfidenzintervallgrenze als klinisch irrelevant bezeichnet. Das heißt, hier wendet das IQWiG eine rein normative und nicht eine patientenorientierte Herangehensweise an, die sich ja auch vom bisherigen Vorgehen des G-BA unterscheidet.

Lassen Sie mich bitte kurz zusammenfassen, Herr Hecken: Aus unserer Sicht steht sowohl bezüglich der Auswahl und der Bewertung der Morbiditätspunkte als auch bezüglich der Bewertung des Sicherheitsprofils die Frage im Raum, warum die vorliegende Evidenz erstens nur selektiv und zweitens auf diese Art und Weise ausgewertet wurde. Auf jeden Fall ist die IQWiG-Nutzenbewertung weder bezüglich der Zielsetzung und des rechtlichen Rahmens des AMNOG noch arzneimittelzulassungsrechtlich, methodisch oder inhaltlich nachvollziehbar. Die Einhaltung des rechtlichen Rahmens ist natürlich extrem wichtig, ich denke, besonders schon auf dieser Stufe der Bewertung; denn die rechtsverbindliche Nutzenbewertung des G-BA könnte ja auf dem IQWiG-Bericht fußen. Das heißt, vom G-BA nicht korrigierte Verfahrensfehler könnten sich fortsetzen und sollten daher bereits durch das IQWiG grundsätzlich vermieden werden.

Unser Dossier zu Stribild® ist inhaltlich und methodisch korrekt. Es setzt außerdem genau das um, was in den bisherigen HIV-Verfahren gelebte Praxis war. Auf der Basis der vorgelegten Daten ist deshalb ein Beleg für einen Zusatznutzen für die beiden Patientenpopulationen abzuleiten. Daher unsere Bitte an den G-BA, diese Punkte zu berücksichtigen, die Verfahrensfehler des IQWiG zu heilen und den Zusatznutzen für Stribild® abzuleiten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Nowotsch, für diese Einführung. Eine nicht ernst gemeinte Bemerkung: Bei den Tierbissen kann ich mir vielleicht Kausalität erklären. Vielleicht strömt die Substanz irgendein Lockmittel aus. Bei den Schussverletzungen wird es schon schwieriger. Aber gut, darauf werden wir gleich sicherlich im Detail eingehen.

Gibt es Fragen? – Frau Wieseler, bitte schön.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für die Ausführungen. Sie haben ja eine ganze Reihe von Punkten aufgemacht. Ich glaube, das müssen wir jetzt nach und nach abarbeiten. Zunächst einmal würde ich Wert darauf legen, dass wir hier natürlich nicht selektiv vorgegangen sind, um den Nutzen und Schaden dieses Präparats zu beschreiben, sondern dass wir, wie in allen anderen Verfahren auch, eine beschriebene Methodik angewendet haben.

Ich möchte auf drei Punkte eingehen. Sie haben zunächst dargestellt, dass der Bericht aus Ihrer Sicht die Zulassung infrage stellt. – Das sehe ich nicht so. Sie werden in diesem IQWiG-Bericht wie auch in keinem anderen IQWiG-Bericht keine Aussage zum Nutzen-Risiko-Verhältnis nach den Kriterien der Zulassung finden. Sie werden in diesem IQWiG-Bericht wie auch in keinem anderen IQWiG-Bericht keine Aussage finden, die diese Zulassung infrage stellt. Unbenommen von der Zulassung beschreiben wir den Nutzen und Schaden des Präparats nach den Kriterien des SGB V unter der Fragestellung des SGB V. Unsere Aufgabe ist es, den Zusatznutzen des Präparats im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. Genau das haben wir getan. Das ist eine andere Fragestellung, als die Zulassung sie hat. Deshalb steht das Ergebnis der Zulassung nicht entgegen. Auch mit diesem Ergebnis ist es natürlich vollkommen unbenommen, dass es ein Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Präparats gibt, das die Zulassung rechtfertigt. Das hat nichts miteinander zu tun. Dazu werden Sie, wie gesagt, in unserem Bericht keine Aussage finden.

Als Zweites möchte ich auf die AIDS-definierenden Ereignisse eingehen. Sie sagen, diese waren in der Studie nicht präspezifiziert. Das ist nicht richtig. Ihr Studienprotokoll spezifiziert ganz genau, wie diese Ereignisse definiert sind, welche einzelnen Ereignisse in diesen Sammelbegriff eingehen sollen. AIDS-definierende Ereignisse werden von der EMA als relevanter klinischer Endpunkt eingeschätzt. Die neue Guideline der EMA unterstreicht das sogar noch stärker.

Sie formulieren kritisch: Die Studie war nicht gepowert, um diese Ereignisse zu messen. – Umso relevanter ist es vielleicht, dass wir trotzdem statistisch signifikante Effekte in dieser Studie sehen. Also dass die Studie auf dieses Ereignis nicht gepowert ist, ist kein Grund, diesen Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht zu betrachten. Wir betrachten regelhaft Endpunkte, auf die die Studien nicht gepowert sind, weil wir andere Kriterien als die Zulassung haben. Wenn wir ausschließlich Endpunkte betrachten würden, auf die die Studien gepowert sind, dann könnten wir nur primäre Endpunkte betrachten. Das sind häufig Surrogate, die für die Nutzenbewertung nicht relevant sind, weil wir hier patientenrelevante Endpunkte betrachten. Das sind regelhaft sekundäre Endpunkte, auf die die Studien nicht gepowert sind. Vermutlich beziehen Sie sich darauf, dass die AIDS-definierenden Ereignisse in Ihrer Studie auch nicht als sekundärer Endpunkt präspezifiziert waren. Auch das spielt für unsere Bewertung keine Rolle. In dem Moment, in dem ein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie erhoben wird, sollte er in die Nutzenbewertung einfließen.

Zuletzt möchte ich auf die unerwünschten Ereignisse zurückkommen: Sie haben selbst darauf hingewiesen, dass wir hier Konsistenz über die Verfahren gewährleisten sollten. Wir haben bisher in allen Verfahren die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse betrachtet und nicht die, die von den Prüfärzten als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet wurden. Das ist kein valides Verfahren, um diese Kausalität herzustellen. Sie sagen, dass Sie in Ihrem Dossier nachgewiesen haben, dass die Ereignisse nicht im Zusammenhang stehen. Ich nehme an, Sie beziehen sich da auf die Bewertung durch die Prüfärzte. Das halte ich nicht für ein valides Verfahren. Einfach als Beispiel: Wir sehen in der Regel auch in placebokontrollierten Studien in der Placebo-Gruppe Ereignisse, die die Prüfärzte als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bezeichnen. Ich denke, das ist ein Hinweis darauf, dass diese Beurteilung unzureichend ist.

Sie heben in Ihrer Stellungnahme sehr stark darauf ab, dass wir nicht alle unerwünschten Ereignisse betrachten sollten, sondern nur die, die vom Prüfärzte als mit dem Präparat im Zusammenhang stehend beurteilt wurden. Ich möchte darauf hinweisen, dass Sie selbst in Ihrem Dossier alle unerwünschten Ereignisse dargestellt haben, so wie wir das auch bewertet haben, und Sie das in dem Dossier zur ersten HIV-Bewertung auch gemacht haben. Es ist mir unklar, warum Sie diese Daten, die Sie selbst vorgelegt haben, jetzt hier im Verfahren als nicht valide bezeichnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Bevor ich das Wort wieder an Gilead gebe, hätte ich eine Frage an die Deutsche AIDS-Gesellschaft: Herr Professor Behrens, wie sehen Sie den Punkt, den wir im Augenblick diskutieren, nämlich das Verhältnis der AIDS-definierenden Erkrankungen und die in den Raum gestellte Frage der – ich zitiere jetzt, also ich verbinde damit keine Wertungen – willkürlichen Auswahl der Parameter, insbesondere die Frage, welche Bedeutung der Viruslast und den Lymphozyten beigemessen wurde? Was ist die Auffassung der Deutschen AIDS-Gesellschaft zur Berücksichtigung der AIDS-definierenden Erkrankungen? Das ist die Fragestellung, die ja auch eben kurz angesprochen wurde. In welchem Verhältnis stehen sie jetzt mit der Verabreichung dieser Wirkkombination? Kommt sie so, oder kommt sie so? Welche Auffassung vertreten Sie hinsichtlich der Berücksichtigung von Viruslast und Lymphozyten als mögliche Bewertungskriterien? Das ist, glaube ich, ganz wichtig, um einmal den allgemeinen Zusammenhang zu erhellen. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, dass es natürlich wichtig ist, AIDS-definierende Erkrankungen im Rahmen solcher Studien zu dokumentieren. Aber AIDS ist ein Syndrom, es umfasst viele verschiedene Manifestationen einer Erkrankung. Die Beurteilung, ob eine als AIDS definierte Erkrankung tatsächlich ursächlich zu einer Therapie zu sehen und auch Ausdruck eines Therapieversagens ist, sollte im Einzelfall im Rahmen dieser Studien und anhand solcher Fälle erfolgen. AIDS kann natürlich als ein Therapieversagen gewertet werden, wenn tatsächlich auch zum Zeitpunkt des Ereignisses die Viruslast zum Beispiel nicht supprimiert ist. Die Diagnose AIDS kann aber auch im Rahmen einer frühen Manifestation kurz nach Therapiebeginn gestellt werden, weil der Patient schon vorher schwerwiegend erkrankt war und einen Immundefekt hatte.

AIDS-Manifestationen gibt es auch als Ausdruck eines Immunrekonstitutionssyndroms, wie wir es heute nennen, also als klinische Manifestation, die nicht als ein Therapieversagen, sondern als eine überschießende Immunreaktion und besonderen Therapieerfolg gewertet werden muss. Dazu gibt es noch einige andere Ausführungen, die wir in unserem Statement spezifiziert haben. In der Endbewertung sollte also eine Einzelfallprüfung und Validierung dieser Outcomes erfolgen, um zu berücksichtigen, ob ein Wiederauftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung oder die erstmalige Manifestation vorliegt. Denn auch Patienten mit AIDS können ja unterschiedlich in die Therapiearme randomisiert worden sein, weil darauf nicht geachtet wurde.

Wir wissen, dass in solchen Zulassungsstudien diese Events, also AIDS-definierende Erkrankungen, erfasst werden müssen. Uns liegt, wenn sie beurteilt werden, sehr daran, dass bei einer Disbalance nicht automatisch – wie in diesem Fall – die Surrogatmarker „Viruslast“ und „Helferzellanstieg“ außer Acht gelassen werden. Denn wenn die AIDS-definierenden Erkrankungen auch durch andere Infekte erklärt werden können und sie kein Surrogatmarker für das Therapieversagen sind, dann sollte man die anderen Surrogatmarker unbedingt weiter in der Bewertung nutzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Ich würde Ihnen da unbedingt zustimmen, dass es natürlich notwendig ist, diese Ereignisse im Einzelnen zu betrachten. Die Daten lagen uns im Dossier leider nicht vor. Der Hersteller hat sie jetzt mit der Stellungnahme eingereicht. Wir haben uns das noch einmal dahingehend angeschaut. Sie haben ja schon auf das IRIS-Problem hingewiesen, also dass man kurzfristig nach Therapiebeginn diese Ereignisse sieht. Es gibt in der Tat einige Ereignisse, die – ich sage es einmal – kürzer als zwei Monate nach Therapiebeginn auftreten. Allerdings ist es so: Auch wenn man diese Ereignisse aus der Bewertung herausnimmt, bleibt ein statistisch signifikanter Unter-

schied zuungunsten des Präparates. Ich denke, es wird auch eine weitere Aufgabe im Verfahren sein, diese Ereignisse in dieser Art und Weise noch einmal zu bewerten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Möchten Sie replizieren, Herr Kandlbinder? – Bitte schön.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Vielen Dank, Frau Wieseler, für die Fragen, die Sie jetzt eingebracht haben. Ich glaube, wir sollten jetzt voranschreiten und wirklich in die Inhalte einsteigen. Frau Dransfeld wird jetzt die AIDS-definierenden Erkrankungen darstellen, und Herr Schuster wird dann über die Nebenwirkungen sprechen. Ich glaube, dann wird das Bild sehr, sehr klar, was hier passiert ist, und dann können wir diese Fragen auch relativ zügig beantworten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich wäre dankbar, wenn Sie dann vielleicht auch noch einmal etwas spezifischer auf die Fragestellung, die eben von Herrn Nowotsch angesprochen worden ist, eingehen würden, nämlich die Übertragbarkeit der Daten von Patientengruppe 1 auf Patientengruppe 2. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Vielen Dank. – Wir haben gerade darüber gesprochen: AIDS-definierende Ereignisse sind einer der Hauptgründe oder einer der wesentlichen Gründe für die Bewertung, und ich glaube, die folgenden Ausführungen werden einige der eben aufgeworfenen Fragen, auch von Frau Wieseler, klären können. Generell geht es hier nicht nur um die Prüfarztbeurteilung, sondern auch um die generelle Betrachtung. Das IQWiG betrachtet eine Phase-III-Studie, nämlich die 102, und hat sich hier rein quantitativ die AIDS-definierenden Ereignisse angesehen. Um das konkret mit Zahlen zu hinterlegen: Das waren acht Patienten im Stribild<sup>®</sup>-Arm vs. ein Patient im Atripla<sup>®</sup>-Arm. Das ist natürlich prima vista, wenn man das rein quantitativ sieht, erst einmal statistisch signifikant.

Jetzt möchte ich zu der Frage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der Zusatznutzenbewertung kommen. Grundsätzlich geht es bei der HIV-Therapie darum, AIDS und infolge den Tod eben gerade zu verhindern; das heißt, AIDS-definierende Ereignisse sind hier extrem wichtig. Und wenn ein Präparat gegen eines der Standardregime hier einen Nachteil, einen Schaden, hat, dann ist das sicherlich nichts, was noch mit Zusatznutzen oder Nutzenbewertung zu tun hat, sondern das geht schon basishaft in das Nutzen-Risiko-Verhältnis mit hinein. Dass die EMA zu einer anderen Einschätzung kommt, hat sicherlich zwei Ursachen. Zum einen gibt es zwei Zulassungsstudien. Die Studie 102 ist gerade erwähnt worden. Es gibt noch die Studie 103 mit einer gleichen Größe von etwa 700 Patienten, also eine große Phase-III-Studie, mit einem anderen Komparator – natürlich sind auch hier die AIDS-definierenden Erkrankungen erhoben worden –, und da sieht das Verhältnis ganz anders aus. Ich komme gleich dazu.

Grundsätzlich – das ist gerade schon gesagt worden – ist es wichtig, genau diesen Endpunkt zu erheben und zu dokumentieren. Das zweifeln wir in keinster Weise an. Das empfiehlt die EMA. Und, um hier Frau Wieseler zu ergänzen, auch die aktuelle Guideline der EMA, die jetzt gerade veröffentlicht worden ist, empfiehlt die Dokumentation der AIDS-definierenden Erkrankung – CDC Klasse C –, aber sagt explizit und ganz klar: Primärer Endpunkt einer Zulassungsstudie ist die Viruslast. Das noch mal kurz zur Ergänzung. Generell, wie gesagt, ist es wichtig, den Endpunkt zu erheben und zu dokumentieren, aber es ist eben genauso wichtig, sich das differenziert anzusehen.

Vielleicht ganz kurz noch einmal: AIDS-definierende Ereignisse bestehen aus einer heterogenen Gruppe von insgesamt 26 verschiedenen Diagnosen. Der einzige gemeinsame Nenner, den diese Diagnosen haben, ist: Sie treten gehäuft infolge einer erworbenen Immunschwäche bei HIV-Patienten

auf. Ursprünglich hatten ja AIDS-definierende Ereignisse einen rein epidemiologischen Zweck. Sie sind von der CDC irgendwann zusammengestellt worden, um eben AIDS-Fälle zu dokumentieren.

Die Problematik des IRIS, des Immunrekonstitutionssyndroms, ist gerade angesprochen worden. Darauf möchte ich jetzt nicht noch mal dezidiert eingehen. Es heißt aber einfach nur: Das Immunsystem erholt sich, kann wieder besser mit Erregern umgehen, es kommt dann entweder zur Demaskierung oder sogar zur Verschlimmerung von Infektionen. Das heißt, da ist es die eigentlich gute immunologische Wirksamkeit einer Substanz oder eines Regimes, die dann dazu führt, dass genau diese Ereignisse auftreten. An der Stelle würde ich ganz gerne noch einmal darauf hinweisen: Wir haben schon einen statistisch signifikanten Vorteil bei den CD4-Zellzahlen, das heißt, genau da, genau im immunologischen Bereich.

Jetzt aber ganz konkret zu den Erkrankungen, zu den Einzeldiagnosen der insgesamt neun Erkrankungen. Frau Wieseler hat es schon gesagt: Allein drei Ereignisse sind binnen der ersten rund zwei Wochen nach Studienbeginn aufgetreten. Das eine war eine pulmonale Tuberkulose an Tag 3. Um das noch einmal zu verdeutlichen: Zwei der Patienten – auch das haben wir mit der Stellungnahme eingereicht – wiesen bereits zum Zeitpunkt des Screenings AIDS-definierende Symptome auf. Das war einmal der Patient mit der Tuberkulose und noch ein weiterer mit einem Kaposi. Zwei weitere Ereignisse gehören per definitionem nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen. Das bestätigt auch noch einmal deutlich, dass man sich die im Einzelfall angucken muss. Das eine war eine Kryptosporidien-Infektion; die war am Ende nicht chronisch. Das kann hier jeder bekommen. Und wie gesagt: Es ist nur dann AIDS-definierend, wenn es sich um eine chronische Infektion handelt. Das zweite war ein Patient mit einem Abfall der CD4-Zellzahl auf unter 200. Wir haben die EMA-Guidelines hier schon mehrfach zitiert. Die EMA-Guidelines – auch die neuen – empfehlen ganz klar den Ausschluss dieses Surrogatpunktes, sprich: des reinen Abfalls. Wenn man das jetzt zusammenrechnet, dann bleiben am Ende drei Patienten über – konkret von den Diagnosen sind es zwei Kaposi-Sarkome und ein Burkitt-Lymphom –, drei unter Stribild® vs. null unter Atripla®. Das ist keine statistische Signifikanz. Das ist der erste Punkt.

Ich hatte vorhin erwähnt: Es gibt eine zweite große Zulassungsstudie. Und auch hier bewegen wir uns nicht mehr in der Nutzenbewertung; wir bewegen uns beim Nutzen-Risiko-Verhältnis. In der Studie 103 – wie gesagt, eine ähnliche Größenordnung, Stribild® im Vergleich zu Tenofovir, FTC und Atazanavir – ist das Verhältnis genau umgekehrt. Hier gab es zu Woche 96 fünf AIDS-definierende Ereignisse unter Stribild® und zwölf im Komparator-Arm. Die fünf Ereignisse sind vollständig unterschiedliche Diagnosen. Auch hier muss man auf eine Häufung gucken. Das waren vier Herpes-Infektionen und ein Burkitt-Lymphom. Und genau vor diesem Hintergrund ist es am Ende dazu gekommen, dass es wieder ein Thema in den Diskussionen bei der Zulassung oder Ähnlichem war. Wir sprechen hier über eine Gesamtfallzahl von 1.400 Patienten mit einem komplett ausgeglichenen Verhältnis an AIDS-definierenden Ereignissen.

Ich würde gerne direkt zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen weitergehen. Im Grunde ist das hier eine ähnliche Situation. Natürlich haben wir die unerwünschten Ereignisse berichtet. Die Studien sind auf unerwünschte Ereignisse operationalisiert; das ist ganz klar, das ist bei jeder klinischen Studie so. Aber man muss, wenn man Findings hat, die eigenartig sind, die auch inkonsistent sind – – Auch hier haben wir in der Studie 102 und in der Studie 103 vollkommen unterschiedliche Outcomes. Wir haben in der Studie 102 einen statistisch signifikanten Unterschied, der sich in der Studie 103 nicht zeigt. Das heißt, auch hier sollte man neben den unerwünschten Ereignissen auch die Nebenwirkungen betrachten. Wir stützen uns hier nicht einzig auf die Prüfarztargumentation, sondern wir stützen uns primär auch – genau wie die europäische Zulassungsbehörde bei der Zulassung – auf die Gesamtheit der Daten, sprich auf die Vollständigkeit der Studien. Auch bei schwerwiegen-

den unerwünschten Ereignissen sind die Daten, wie gesagt, in der Gesamtschau heranzuziehen, und auch hier bewegen wir uns – das möchte ich voranschicken – im Bereich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

Wir haben schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 16 Prozent der Patienten im Stribild®-Arm, bei 9 Prozent im Komparator-Arm. In der Studie 103 ist das Verhältnis fast genau umgekehrt: 10 Prozent im Stribild®-Arm, 14 Prozent im Komparator-Arm. Und auch hier ist es wichtig: Natürlich ist die Prüfarztbeurteilung kein Nachweis im eigentlichen Sinne. Aber wäre denn eine Assoziation da, sollte sich diese über eine Häufung, über die Inzidenz zeigen. Insofern haben wir uns die SUEs, also die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, in der Studie 102 im Detail angesehen. Wir sprechen hier über 66 unterschiedliche Diagnosen. Nur drei Krankheitsbilder treten hier gehäuft auf, wenn man denn überhaupt von Häufung sprechen kann. Das ist die Zellulitis, eine tiefer liegende Hautentzündung, mit insgesamt sechs Fällen, die Pneumonie mit fünf Fällen und die Appendizitis mit drei Fällen. Speziell die Zellulitis hat sehr klar umrissene Risikofaktoren. Das heißt, hier kann man relativ genau zuordnen: Ist es möglicherweise die Substanz, ist es das Regime oder ist es eine alternative Kausalität? Die Daten, die wir mit dem Dossier eingereicht haben, zeigen sehr klar, dass es in jedem einzelnen dieser Fälle Risikofaktoren gab, als da wären: Adipositas, Schnittverletzungen, Stichverletzungen etc. Insofern ist es hier sehr, sehr deutlich, dass dort kein Zusammenhang besteht. Allein, wenn man diese Fälle herausrechnet, geht die statistische Signifikanz schon verloren.

Auch in der Studie 103 haben wir uns das angesehen. Dort gab es einen einzigen Zellulitis-Fall, zwei Appendizitis-Fälle und keinen einzigen Pneumonie-Fall. So hat es offenkundig auch die EMA gesehen, weil die EMA genau diese Diagnose, diese vermeintlichen Nebenwirkungen noch nicht mal in die Fachinformation aufgenommen hat. Das IQWiG argumentiert hier – ich möchte zitieren –:

Da es sich jedoch um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, ist davon auszugehen, dass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben und resultierende Therapieeffekte kausal auf die Intervention zurückzuführen sind.

Dass Therapieeffekte auf die Intervention zurückzuführen sind, ist, glaube ich, prinzipiell richtig, aber es muss ja zunächst einmal auf einer Datenbasis entschieden werden, ob überhaupt ein Therapieeffekt vorliegt. Noch einmal zu dem Punkt, was man betrachtet: unerwünschte Ereignissen oder Nebenwirkungen. Die EMA tut beides. Und auch hier haben wir die Bindungswirkung der Zulassung. Die EMA guckt sich natürlich auch die unerwünschten Ereignisse an und eben nicht nur die Nebenwirkungen. Aber am Ende fließen die Nebenwirkungen, das heißt die Ereignisse mit einem Kausalzusammenhang, in eine Fachinformation entsprechend ein und nicht die unerwünschten Ereignisse. Natürlich werden diese regelmäßig von der Zulassungsbehörde überprüft, und das ist auch gut und richtig. Aber, wie gesagt, um das noch einmal zu betonen: Es geht hier nicht darum, dass diese nicht dokumentiert werden müssen, ganz im Gegenteil: Sie müssen dokumentiert werden. Aber auch hier müssen sie differenziert bewertet werden. Und, wie gesagt, eine Häufung ist bei 66 unterschiedlichen Diagnosen nicht der Fall.

Ich möchte zum Schluss kommen und zusammenfassen. Im Grunde stützt sich die negative Bewertung durch das IQWiG ausschließlich auf Ereignisse, bei denen kein Zusammenhang mit der Studienmedikation, also mit Stribild®, besteht. Das IQWiG stellt hier durchaus das grundsätzliche Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produktes – gerade in diesen Krankheitsbildern – infrage und geht damit deutlich über eine Nutzenbewertung hinaus. Das ist nicht nur, wie dargestellt, inhaltlich nicht richtig, sondern widerspricht auch ganz klar der Zulassung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dransfeld. – Ich würde hier gerne einen Cut machen, weil es zwei Fragen dazu gab, bevor dann Herr Schuster vorträgt. – Frau Wieseler und Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht zwei Punkte. Sie haben aus unserem Bericht zitiert, dass aus unserer Sicht aus RCTs Therapieeffekte abzuleiten sind. Damit meinen wir gerade nicht die Bewertung innerhalb der einzelnen Gruppe, sondern der Effekt ergibt sich aus dem Gruppenvergleich, und der Gruppenunterschied ist in einer RCT als kausal anzusehen. Darauf bezog sich unsere Aussage, nicht auf die Kausalität eines einzelnen Ereignisses innerhalb einer Gruppe. Das vielleicht noch einmal zur Erläuterung.

Sie haben dann in Ihren Ausführungen die Studien 102 und 103 zusammengeführt und sagen, diese Daten sind in der Gesamtschau zu sehen. Das ist genau in diesem Verfahren nicht der Fall, weil die Studie 103 einen anderen Komparator hat, der nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Insofern müssen wir für unsere Fragestellung – und das macht auch wieder einen Unterschied zur Zulassung aus – ausschließlich die Studie 102 betrachten. Wenn man sich die Daten im Vergleich anschaut, sind die Ergebnisse ausgesprochen heterogen. Wir würden das methodisch so auch nicht zusammenführen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte auch gerne auf die Einbeziehung der unerwünschten Ereignisse bzw. auf unerwünschte Arzneimittelreaktionen eingehen. Herr Schuster wollte dazu noch vortragen. So weiß ich nicht, ob ich das noch zurückstellen soll oder ob ich das jetzt schon kurz ansprechen kann. Es ist auch eine konkrete Frage. Sie haben ja eben ein bisschen anders als in der Stellungnahme ausgeführt, dass Sie durchaus beides berücksichtigt sehen würden: die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Subgruppe, wo eine Kausalität mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann. Ich denke, das ist auch richtig so. Das ist auch Standard. Es wird beides erfasst, und es werden nicht nur die kausalen Ereignisse berücksichtigt.

Ich habe einfach noch eine Frage dazu: Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf Seite 8 – ich habe das im Modul nicht gefunden – die entsprechenden Zahlen der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen benannt. Erst haben Sie die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit 16,1 Prozent im Verum-Arm und 9,4 Prozent im Komparator-Arm benannt, und dann haben Sie gesagt: Von diesen wurden lediglich 0,9 Prozent respektive 2,0 Prozent als im Zusammenhang stehend, also kausal, beurteilt. – Jetzt hätte ich eine Frage dazu: Das sind ja relativ geringe Fallzahlen. Ist es richtig, dass sich 0,9 Prozent auf den Verum-Arm und 2,0 Prozent auf den Komparator-Arm beziehen?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Ja.

**Frau Dr. Müller:** Das ist richtig?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Unter Stribild® sind es 0,9 Prozent. Das sind exakt drei Patienten. Es sind sieben Patienten unter Atripla®. Das wären also 2,0 Prozent.

**Frau Dr. Müller:** Das heißt, es ist kein Unterschied vorhanden. Es gibt in der Tendenz sogar eine Effektkumkehr. – Das sind ja nun sehr wenige Ereignisse, die als kausal beurteilt wurden. Ich meine, sie werden nicht alle Bisse oder Schussverletzungen gehabt haben, nehme ich an. Eigentlich ist eine Kausalitätsbeurteilung doch so angelegt, dass man im Zweifelsfall von einer Kausalität ausgeht.

Jetzt ist meine erste Frage: Wie schätzen Sie ein, dass ein so geringer Teil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in dieser Studie als kausal beurteilt wurde? Hat es vielleicht ein bisschen an der Schulung der Prüfärzte gefehlt, sodass sie gesagt haben: „Ja, wahrscheinlich“, oder „eher nicht“?

Zweite Frage: Sie haben eine duale Beurteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemacht; der Sponsor hat ebenfalls noch die Frage der „relatedness“ beurteilt. Das hätte ja im Zweifelsfall ein Defizit ausgleichen können. Ihre Firma ist ja, denke ich, Sponsor gewesen. Könnten Sie darauf noch einmal Bezug nehmen?

Dann habe ich noch eine letzte Frage: Inwiefern würden Sie aus einer so geringen Fallzahl irgendetwas ableiten wollen? Ich meine, man muss sich das im Einzelfall ansehen. Wenn man viele kausale schwerwiegende Ereignisse hat, dann kann man sagen: Okay. Ich kann mir das ansehen, und man kann darüber diskutieren. – Es wird sehr kontrovers diskutiert, welchen Stellenwert die Kausalität hat. Aber was würden Sie aus dieser geringen Fallzahl – Sie haben ja gesagt, da zeigt sich praktisch kein Unterschied – ableiten? Kann man irgendetwas aus 7 vs. 3 Ereignissen ableiten? – Es wäre schön, wenn Sie darauf eingehen würden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Dransfeld noch einmal. Dann kommt Herr Schuster dran.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Ich versuche es einmal durchzugehen: Aus der Fallzahl von 3 vs. 7 kann man sicherlich nur ableiten, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beziehungsweise schwerwiegende Nebenwirkungen in beiden Armen gering sind.

Zu Ihrer ersten Frage, ob der Prüfärztes da vielleicht sehr großzügig agiert hat: Nein, das kann man, glaube ich, ausschließen. Denn ganz abgesehen von den rechtlichen Regularien – Verpflichtung des Prüfärztes zur Meldung etc. pp. – ist in den Studienprotokollen festgelegt gewesen, dass bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Prüfärztes nicht nur einschätzen darf: „Das hat damit zu tun“, oder: „Es steht nicht im Zusammenhang“, sondern es musste eine alternative Kausalität berichtet werden. Das heißt, wenn man in die Narratives geht, in die Einzelfallberichte, was wir getan haben, steht das bei jedem einzelnen Patienten genau in der Anamnese, genauso mit den Risikofaktoren. Das heißt, es ist nicht einfach damit getan zu sagen: Nein, das hat mit der Studienmedikation nichts zu tun.

Sie haben den Unterschied zwischen 10 Prozent und 16 Prozent angesprochen, was die SUEs angeht, und dann 0,9 Prozent beziehungsweise 2 Prozent, was die schwerwiegenden Nebenwirkungen angeht. Ich glaube, das erklärt sich ein bisschen aus der Rate von 66 unterschiedlichen Diagnosen; das ist tatsächlich: von/bis. Das ist eine ganz heterogene Gruppe, es sind einfach so viele Einzelfalldiagnosen dabei. Wie gesagt: Es ist hier keine Häufung zu sehen. Es ist hier nichts Spezifisches zu sehen. Ich glaube, so ist es den Prüfärzten auch gegangen.

Vielleicht ganz kurz noch zur Begriffsdefinition, was als schwerwiegend einsortiert werden muss. Das sind zum einen lebensbedrohliche Erkrankungen, Erkrankungen, die eine Behinderung nach sich ziehen etc. pp. Aber das Ganze umfasst natürlich auch das Formalkriterium der Hospitalisierung, der Einweisung ins Krankenhaus. Dazu vielleicht ergänzend: Das war in den Fällen, über die wir hier sprechen, also bei den erwähnten Cellulitis-/Pneumonie-/Appendizitis-Fällen, alles ausschließlich unter dem Formalkriterium der Hospitalisierung.

Jetzt tut es mir leid, Ihre zweite Frage ist mir durchgegangen.

**Frau Dr. Müller:** Ich weiß jetzt nicht mehr, was die zweite Frage war. Aber Sie hatten eigentlich alles beantwortet. – Darf ich vielleicht noch etwas fragen? Ich möchte auch nicht zu sehr in die Details gehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie!

**Frau Dr. Müller:** Was Sie eben als Gründe dafür benannt haben, dass es relativ wenige kausale schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab, das konnte ich nicht ganz nachvollziehen; denn die Möglichkeit einer alternativen Kausalität schließt ja eine Kausalität zur Studienmedikation nicht aus. Insofern ist das nicht unbedingt ein Grund, zu sagen: Damit ist es belegt, dass keine Kausalität besteht.

Dann noch ein kleiner Hinweis: Für die Behördenmeldung, auf die Sie ja auch rekurren, ist es natürlich wichtig: Ist ein Ereignis unerwartet? Identifiziere ich unerwartete Ereignisse usw.? – Hier interessiert uns aber doch vorrangig: Wie geht es dem Patienten insgesamt? Was passiert den Patienten in diesen beiden Armen?

Ich sagte ja, das wird kontrovers diskutiert. Eine sehr einzelfallorientierte Beurteilung – besteht ein Kausalzusammenhang? könnte da etwas anderes sein? – kann da eher kontraproduktiv sein. Denn man will wissen, wie es den Patienten insgesamt unter der Therapie geht. Dabei muss man natürlich auch berücksichtigen, was ihnen insgesamt passiert. Man würde ja davon ausgehen – wie es das IQWiG auch schon gesagt hat –, dass sich in einer randomisierten Studie sozusagen die Risiken in etwa gleichmäßig auf die beiden Arme verteilen. Man erhält ja auch die Baseline-Charakteristika und hat da eine gewisse Orientierung.

Könnten Sie vielleicht Stellung beziehen, warum Sie in diesem Fall nur die kausalen Ereignisse berücksichtigt haben wollen? Ich sage es einmal ganz grob: Selbst ein Biss oder eine Schussverletzung ist etwas, was den Patienten belastet. Es könnte im Extrem – ich sage es einmal ganz klar – eine Kausalität, auch wenn sie nicht sichtbar ist, dahingehend bestehen, dass es psychiatrische Auffälligkeiten gibt – etwa eine erhöhte Risikobereitschaft –, die dazu führen, dass sich ein Patient oder ein Studienteilnehmer häufiger in riskante Situationen begibt und beispielsweise angeschossen oder vom Hund angefallen wird. Das ist rein spekulativ.

(Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Absolut!)

Aber wenn man versucht, alle unerwünschten Ereignisse zu erheben und zu betrachten, dann ist man dabei, genau solche Konstellationen mitzudenken. Es wäre schön, wenn Sie darauf eingehen könnten. Das ist mir noch nicht ganz klar geworden.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Noch einmal: Ich glaube, es ist wichtig, beides zu erheben: die unerwünschten Ereignisse, um regelmäßig eine Signaldetektion zu betreiben und zu sehen, ob irgendetwas gehäuft auftaucht; denn dann werden am Ende auch die vermeintlich abstrusen unerwünschten Ereignisse auftauchen, die möglicherweise doch etwas damit zu tun haben. Aber – das ist genau der Punkt –: Das ist hier nicht passiert.

Ich glaube, wenn man etwas sieht, was unerwartet ist – wie in diesem Fall schwerwiegende unerwünschte Ereignisse –, dann ist es durchaus legitim und opportun, einmal in die Einzelfallbetrachtung hineinzugehen. Die Cellulitis ist wirklich ein sehr gutes Beispiel, weil gerade das eine Erkrankung mit sehr klar umschriebenen Risikofaktoren ist, sodass man anhand dieser Erkrankung relativ gut eine Kausalität oder eben Nichtkausalität herausarbeiten kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Nur eine ganz kurze Nachfrage. Das haben Sie aber nach der Entblindung gemacht; also im Unterschied zur Kausalitätsbeurteilung während der Studie, die ja verblindet stattfindet, haben Sie das hinterher gemacht, nachdem Sie wussten, welcher Patient mit welcher Medikation behandelt wurde. Ist das richtig? Denn das relativiert ja doch etwas die Verwertbarkeit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Dransfeld kann nicht exakt sagen, ob es nach der Entblindung gemacht wurde. Das entnehme ich ihrer Mimik. – Herr Schuster, bitte.

**Herr Dr. Schuster (Gilead Sciences):** Es kommt darauf an – so sage ich es einmal –, wie eine klinische Studie läuft. Dafür gibt es ja das Data and Safety Monitoring Board. Das ist ein unabhängiges Gremium, das im Laufe einer Studie die auftretenden Nebenwirkungen – unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Ereignisse usw. – entblindet. Aber weder der Sponsor noch die Prüfärzte können das sehen. Erst wenn sich ein Signal bildet, dass man eine Studie abbrechen muss – manchmal passiert das ja auch, weil die Studie, also das Ergebnis im Verum-Arm, zu gut ist –, wäre es für das DSMB entblindet, aber nicht für den Sponsor.

Wenn im Laufe der Studie kein Signal kommt, das zu einem Abbruch führen müsste, gehen wir am Ende in die Einzelfälle herein, weil wir natürlich auch das Profil unseres Medikaments kennenlernen und sehen müssen: „Was ist das?“ Deswegen machen wir gerade die verblindeten Studien, um unvoreingenommen zu sehen: Was kommt da tatsächlich vor?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Ich kann das jetzt für diese Erkrankung – ich habe die Narratives vorliegen – ganz konkret bestätigen: Ja, das war verblindet. Die Entblindungsinformation kam Monate später.

**Frau Dr. Müller:** Also es wurde verblindet beurteilt? Das gilt auch für das, worauf Sie jetzt abgehoben haben? – Okay. Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wer hat jetzt das Wort? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Herr Hecken, erlauben Sie mir ganz kurz noch ein Statement zu Frau Wieseler und dem Aspekt zVT, den sie gerade angesprochen hat, als sie sagte: Wir haben uns bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie quasi nur selektiv die Studien angesehen.

Wir finden, dass das eine nicht ausreichende Begründung sein kann. Denn wenn ich am Ende eine solche Schadenbilanzierung mache und sie auch noch publikumswirksam nach draußen kommuniziere, dann kann ich mich nicht zurückziehen und sagen: „Ich habe mir einfach nicht alle Studien angesehen, obwohl sie da sind.“ Dann muss ich das entweder tun – dann komme ich nämlich zu einem anderen Ergebnis –, oder ich gehe in die Tiefe und sehe mir auf Basis der selektiv gewählten Studien, auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Patienten in der Tiefe an. Beides ist hier nicht erfolgt. Trotzdem wird aber dann dieser abgeleitete schwere Schaden zum Produkt noch weiter publiziert, und zwar auch noch in der sogenannten Gesundheitsinformation für Patienten, die ja noch am selben Tag wie die Nutzenbewertung im Internet veröffentlicht wird.

Ehrlich gesagt: Hier steht auf allgemein verständliche Art und Weise für den Verbraucher geschrieben, dass Patienten unter Stribild® häufiger AIDS-definierende Erkrankungen bekommen. Ich habe die Information hier liegen. Hier steht quasi: Im Laufe von zwei Jahren erkrankten etwa 2 von 100 Personen während der Elvitegravir-Behandlung, verglichen mit weniger als 1 von 100 Personen in der Vergleichsgruppe. – Das heißt zu Deutsch: Unter diesem Präparat bekommt man zweimal so häufig AIDS. Das schreiben Sie in einer publikumswirksamen Information aufgrund eines Berichts,

der ein Vorbericht und kein Endbericht ist, in einem Bericht, der eigentlich auch einem Anhörungsverfahren unterliegt. Er unterliegt nämlich § 139a Abs. 3 Nr. 6 SGB V und ist damit an diese Kriterien gebunden. Er ist inhaltlich falsch und gibt auch noch das Gefühl, dass es richtig wäre, was dort geschrieben wird, weil nicht mehr darauf hingewiesen wird, dass der G-BA noch eine Endentscheidung zu diesem Verfahren gestalten wird und sich damit auch die Gesundheitsinformation ändern könnte. Wir sind der Ansicht, dass eine Gesundheitsinformation eine Transparenz für den Verbraucher herstellen und nicht etwa falsche Aussagen verbreiten soll. Doch genau das ist hier passiert. Wir haben ja die Argumentation gehört. Das geht nicht. Wir verstehen auch nicht, warum so etwas getan wird. Deshalb müsste diese Information auf der Stelle aufgehoben werden. – Jetzt übergebe ich an Herrn Schuster.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, Herr Kandlbinder, ich erteile das Wort. – Ob der Bericht falsch ist, das werden wir im Rahmen dieses Anhörungsverfahrens zu klären haben. Insofern nehme ich das, was Sie gerade gesagt haben, zur Kenntnis. Ich nehme auch zur Kenntnis, was Sie zu dieser Gesundheitsinformation, zu diesem System gesagt haben. Aber was am Ende vom Gemeinsamen Bundesausschuss für richtig erkannt wird und ob das möglicherweise mit dem deckungsgleich ist, was das IQWiG gesagt hat, das entscheidet sich am Ende dieses Verfahrens. Dann können Sie ein Urteil, jedenfalls ein allgemeinverbindliches Urteil, über Richtigkeit oder Falschheit fällen. Ihre persönliche Meinung ist sicher von allgemeinem Belang. Für die Frage, wie das jetzt hier zu beurteilen ist, ist sie aber im Augenblick noch nicht maßgeblich. – Bitte schön, Herr Schuster.

**Herr Dr. Schuster (Gilead Sciences):** Schönen Dank. – Ich möchte jetzt sozusagen einen Schritt weitergehen. Wir haben ja sehr viel über kausale Zusammenhänge, Nebenwirkungen, unerwünschte Wirkungen und nicht kausale Zusammenhänge gesprochen. Sie, Frau Müller, haben ja schon sozusagen auf die patientenrelevanten Nebenwirkungen hingeleitet. Das sind Nebenwirkungen, die den Patienten eben in seiner Gesundheit, in seiner Lebenssituation belasten und die Lebensqualität beeinträchtigen, und da sind auch immer eine gewisse Inzidenz und Wahrscheinlichkeit und eben kausal die Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie zuzuordnen. Ich glaube, es ist extrem wichtig, beides zu sehen – das haben wir schon festgestellt –, aber es ist eben auch wichtig, es auf eine Medikation zu beziehen.

Wir schauen uns jetzt hier fünf Nebenwirkungsklassen an, bei denen Stribild® einen signifikanten Unterschied zur Vergleichstherapie gezeigt hat. Diese fünf Nebenwirkungsklassen sind: die psychiatrischen Erkrankungen, die Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie gastrointestinale Nebenwirkungen und renale Nebenwirkungen. Es ist für uns immer wichtig, das Profil der Nebenwirkungen unserer Substanz zu kennen und zu verstehen, um dementsprechend zu informieren, aber auch, um die Nebenwirkungen, die von den Medikamenten auf dem Markt bekannt sind und die patientenrelevant sind, zu verhindern.

Gerade Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen haben in der Klinik und in der Praxis bei Efavirenz-haltiger Therapie klar die höchste Inzidenz und Wichtigkeit. Dazu zählen vor allem Erkrankungen wie Schwindel, Schlaflosigkeit, abnorme Träume/Alpträume, aber auch Depressionen und suizidales Risiko. Dieses suizidale Risiko wurde übrigens gerade kürzlich in der großen Metaanalyse von vier ACTG-Studien eindrucksvoll bestätigt. Gerade diese Erkrankungen sind beschriebene Nebenwirkungen und typisch für Efavirenz. Sie können nicht nur die Adhärenz negativ beeinflussen, sondern sie stellen eben auch Belastungen dar, die den Patienten im Alltag und im Berufsleben stark beeinträchtigen und zu einer stark reduzierten Lebensqualität führen können. Damit steigt das Risiko, dass die Therapie unkontrolliert unter- oder abgebrochen wird, was dann eben wieder zu Resistenzentwicklung, Verlust an Therapieoptionen und zu Krankheitsprogression führen

kann. In verschiedenen europäischen Kohortenstudien wurde eine Abbruchrate der Efavirenz-Therapie von bis zu 50 Prozent im ersten Jahr der Therapie dokumentiert. Bei der Therapie mit Stribild® wurden sowohl signifikant weniger psychiatrische Nebenwirkungen als auch Erkrankungen des Nervensystems im Vergleich zu Efavirenz dokumentiert. Das hat nach unseren Berechnungen jeweils zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen geführt.

Hauterkrankungen sind ebenso eine typische Nebenwirkung von Efavirenz. Sie werden von den Betroffenen nicht nur als sehr unangenehm und belastend empfunden, sondern stellen eben auch einen äußerlich sichtbaren Effekt dar, der dann wieder zu Stigmatisierung und einer unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen kann. Auch hier zeigt Stribild® ein signifikant besseres Abschneiden vs. Efavirenz, was ebenso zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen führt.

Bei den zwei verbleibenden Gruppen ist es wieder wichtig, die Relevanz für die Patienten zu diskutieren. Gastroenterologische Ereignisse können die Patienten wirklich schwer belasten, gerade wenn es sich um starke unkontrollierte Durchfälle, heftige Übelkeit oder Erbrechen handelt. Bei Stribild® war die Ausprägung dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen primär mild, die Inzidenz war vor allem am Beginn der Therapie am höchsten und nahm dann über die Zeit deutlich ab. Nur ein Patient hat aufgrund von Übelkeit die Stribild®-Therapie abgebrochen. Deswegen stellen wir einen Beleg für einen geringen Schaden bei Stribild® fest.

Renale Nebenwirkungen sind bei der Therapie mit Tenofovir seit langem bekannt. Sie waren hier in diesen Studien insgesamt selten. Ein Risk-Management-Plan wurde vom BfArM gefordert und wurde für Stribild® bereits implementiert.

Auch der potenziellen Verstärkung – ich zitiere hier – der Nephrotoxizität von Tenofovir in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat ist bereits über die Einschränkung der Zulassungspopulation auf Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate über 70 ml/min Rechnung getragen. Auch dies führt wieder zu einem geringen Schaden in der Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau ergibt sich für diese fünf patientenrelevanten Nebenwirkungen folgendes Bild: Der statistisch signifikante Vorteil von Stribild® im Hinblick auf die psychiatrischen Nebenwirkungen wurde vom IQWiG aufgrund der willkürlich festgelegten Konfidenzintervalle als klinisch irrelevant bezeichnet. Wir aber konstatieren hier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wiederum über die normative Festlegung der Konfidenzintervalle kommt das IQWiG lediglich auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Erkrankung des Nervensystems und der Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes. Auch hier stellen wir den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen und der renalen Nebenwirkungen stellen wir den geringen Schaden fest. Ich denke, es ist wichtig, in der Nutzensaldierung diese unterschiedlichen Hinweise und Belege zu bewerten. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schuster. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Sie sind hier auf die Erkrankung des Nervensystems eingegangen. Das IQWiG hat geschrieben, dass es hier einen Unterschied, eine Effektmodifikation bei Weißen bzw. Nichtweißen, also bei der Ethnie gibt. Könnten Sie dann vielleicht etwas zur möglichen Unterrepräsentation von Frauen in den Studien sagen?

Noch eine kurze Nachfrage zur Lebensqualität: Sie haben öfter Lebensqualität erwähnt, auch gerade hinsichtlich der Relevanz für die Patienten. Wieso haben Sie sich entschieden, keine Lebensqualitätsdaten zu erheben? Was war da die Rationale?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Dransfeld oder Herr Schuster? – Frau Dransfeld, Sie haben den Schwarzen Peter.

(Lachen)

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Na schön. – Zu Ihrer ersten Frage, zur Frage der Ethnie bzw. der Rasse. Wir haben uns natürlich die Subgruppen entsprechend angesehen, aber es gibt nirgendwo tatsächlich vollständig konträre, vollständig unterschiedliche Aussagen. Dazu muss man vielleicht ganz generell sagen: Wir haben mit dem Dossier insgesamt 756 Subgruppenanalysen eingereicht. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent sind alleine 40 falsche dabei. Das muss man immer im Hinterkopf haben. Der letzte, abschließende Punkt ist natürlich, dass wir uns hier primär auf den deutschen Versorgungskontext fokussiert haben. Und damit sind wir hier primär tatsächlich in der Subgruppe der Weißen. Deswegen haben wir uns dazu nicht weiter geäußert.

Zu Ihrer Frage bezüglich der Lebensqualität: Ja, es ist richtig, das ist in den Studien nicht erhoben worden. Der Hintergrund ist folgender: Die Lebensqualität wird primär determiniert – primär; es gibt weitere Faktoren, aber ich nenne mal die beiden hauptsächlichen – einmal durch die Verträglichkeit und zum anderen durch die Annehmlichkeit der Einnahme, sei es Tablettenanzahl, Dosisfrequenz, zusätzliche Modalitäten etc. pp. Das sind Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen. Wir haben hier ein Single-Tablet-Regime mit einer sehr angenehmen, einfachen Einnahme. Das Ganze wurde aber in einer placebokontrollierten Double-Dummy-Studie getestet. Das heißt, der Faktor konnte hier gar nicht gemessen werden. Die Nebenwirkungen sind umfassend separat erfasst. – Aber ich sehe, das war nicht Ihre Frage, oder?

**Frau Teupen:** Zumindest haben wir, glaube ich, eine andere Definition von Lebensqualität. Sie meinen wahrscheinlich eher die Adherence. Aber es gibt ja zum Beispiel den SF-36. Der hat ja nicht unbedingt etwas mit der Tabletteneinnahme zu tun. Zumindest haben wir ein gewisses anderes Verständnis von Lebensqualität, glaube ich.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Gut. – Aber Hintergrund ist tatsächlich – ich habe es schon gesagt –: Diese beiden Faktoren sind eigentlich primär diejenigen, die die Lebensqualität beeinflussen. Aus den genannten ist es nicht erhoben worden, wobei wir schon angemerkt haben, dass es sicherlich ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt ist. Jetzt sind wir beieinander.

Frauen sind ein ganz generelles Problem im Bereich HIV. Weltweit sind sicherlich mehr Frauen als Männer mit HIV infiziert. In Deutschland und fast allen Industrienationen ist das Verhältnis dagegen etwa 80 zu 20, das heißt, es gibt das Kernproblem der Unterrepräsentation von Frauen. Wir treten dem jetzt entgegen, indem wir entsprechend spezielle Frauenstudien auflegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schuster dazu.

(Herr Dr. Schuster (Gilead Sciences): Hat sich schon erledigt!)

– Hat sich erledigt. – Jetzt habe ich noch Herrn Mayer und Herrn van Poppel. Bevor ich ihnen das Wort erteile, habe ich aber eine Frage an Herrn Professor Behrens. Wir hatten ja bereits mehrfach das Thema der Übertragbarkeit der Ergebnisse, die für die Therapienaiven gewonnen worden sind, auf die vorbehandelten Patienten. Vielleicht könnten Sie dazu zwei, drei Takte sagen.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Die Übertragbarkeit von Ergebnissen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten ist sicher eine große Herausforderung. Im Grunde gibt es dabei zwei Szenarien: erstens eine Umstellung der Therapie aufgrund eines virologischen Versagens. Dazu gibt es in der internationalen Literatur durchaus entsprechende randomisierte Studien, auf die

sich auch Therapieempfehlungen international und national begründen. Jedoch sind in diesen Studien in der Regel einige Bestandteile der Folgetherapie durchaus durch Resistenzmutationen des Virus in ihrer Wirksamkeit geschwächt. Der Zulassungstext von Stribild® aber erfordert, dass keine Resistenz gegen irgendeine Komponente von Stribild® vorliegt; ansonsten würde man bei einem Vergleich Stribild® automatisch übervorteilen.

Die zweite Konstellation ist der Wechsel aufgrund einer Nebenwirkung. Auch dazu gibt es internationale Studien. Diese haben aber zwei Schwächen. Erstens werden Studienpopulationen häufig selektiert aufgrund einer Nebenwirkung, und der Vergleichsarm ist die Fortsetzung der Therapie vs. die Umsetzung auf ein neues Medikament. In diesem Fall könnte das Stribild® sein. Das hat inhärent das Problem, dass wieder der Vergleichsarm übervorteilt wird der neuen Therapie. Im Hinblick auf die virologische Wirksamkeit werden in solchen Studien nur effektiv behandelte Patienten eingesetzt und untersucht. Es überschätzen dann solche Studien wieder die neue Therapie.

All diese Konstellationen machen es eigentlich unmöglich, das tatsächlich auf Studienebene zu vergleichen, weil sie jeweils das neue Medikament tendenziell übervorteilen. Aber wir sind schon der Meinung, dass das Prinzip der EMA der Übertragbarkeit der rein virologischen Wirksamkeit bei dem Fehlen von Resistenzen von nicht vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten durchaus vertretbar ist. Allerdings ist dann die Beurteilung, auch wie das IQWiG gesagt hat, die Einschätzung über Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse durchaus kompromittiert; denn das kann in einem vorbehandelten Therapiekollektiv und bei Patienten durchaus vorliegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Mayer und dann Herr van Poppel.

**Herr Dr. Mayer:** Danke, Herr Behrens. Ich wollte an Sie gerade die gleiche Frage stellen wie Herr Hecken. Einiges habe ich schon beantwortet bekommen. Mir geht es jetzt noch einmal, unabhängig von dieser methodologischen Unmöglichkeit – wir haben bei Stribild® ja ein Single-Tablet-Regime –, um die Rationale: Sind die Patienten, die vorbehandelt sind, selbst wenn sie gegen Einzelbestandteile von Stribild® nicht resistent wären, aber andere Resistenzen in anderen Substanzen haben, wirklich vergleichbar? Ist es wirklich egal, wie hoch die Ausgangs-CD4-Zellen sind? Es gibt ja Studien zu Raltegravir mit multiplen Resistenzen – klar, das ist der Extremfall – mit CD4-Zellen zum Studienbeginn von im Schnitt 150. Hier haben wir im Schnitt 360. Ist denn, ich sage mal, eine signifikante Verbesserung um 30 oder 40 CD4-Zellen genauso klinisch relevant, als wenn wir 150 als Ausgangs-CD4-Wert hätten? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist: Sind die Patienten wirklich gleich? Auch da gibt es andere Studien, in denen zum Beispiel die Patienten mit Hepatitis C oder B als Vorerkrankungen in multiplen Resistenzsituationen häufiger diese Vorerkrankungen haben, als wenn es therapienaive Patienten sind. Das heißt, ist einfach diese Komorbidität, die AIDS-assoziiert ist, bei solchen vorbehandelten Patienten dann nicht einfach anders und entsprechend therapie relevant, was Unterschiede betrifft?

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Die Punkte, die Sie ansprechen, sind sehr schwer definitiv zu beantworten. Ich möchte die Praktikabilität und den klinischen Alltag ein bisschen mehr dabei einbringen. Im Prinzip ist natürlich jeder stärkere Zuwachs an Helferzellen bei fortgeschrittener Erkrankung selbst bei vorbehandelten Patienten wünschenswert. Praktikabel bedeutet es aber, dass Stribild® bei schwer vorbehandelten Patienten kaum eingesetzt werden kann, weil zumindest nicht nur gegen die neue Komponente Elvitegravir, sondern auch gegen andere Bestandteile dieser Kombination bei diesen Patienten Resistenzen zu erwarten wären. Das heißt, rein praktikabel kommt Stribild® nur infrage bei Patienten in der Frühphase eines Therapieversagens, wenn es zu Resistenzen gegen andere

Medikamente gekommen sein könnte, und das müsste detektiert sein. Diese Resistenzen lassen primär nicht überzeugend erwarten, dass Stribild® dann nicht mehr wirken würde.

Ich komme noch einmal zurück auf das, was ich vorher sagte. Wenn man das testen oder vergleichen würde zu den Studiensituationen, die es gibt, ist die Zulassungsvoraussetzung sehr viel restriktiver für den Einsatz von Stribild®, als wie wir sonst sekundäre Therapielinien oder Kombinationen einsetzen würden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Herr Mayer? – Herr van Poppel, bitte.

**Herr van Poppel:** Ich habe eine Frage an Gilead bezüglich der Operationalisierung der schweren unerwünschten Ereignisse Grad 3 und 4: Warum haben Sie eine eigene Skala, die „Gilead Sciences Grading Scale“, zur Erfassung der Schweregrade verwendet? Was sind die genauen Unterschiede im Vergleich zu der üblichen DAIDS-Skala?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Die Frage kann ich nicht hundertprozentig beantworten. Wir haben eine Skala oder ein eigenes Grading entwickelt, das sich jedoch nur minimal in einzelnen Punkten unterscheidet – was das genau ist, das müssten wir im Nachgang nachliefern –, die wir bei unseren Studien anwenden. Da diese Skala natürlich immer bei Verum und Vergleich angewendet ist, ist die Vergleichbarkeit hier nach wie vor gegeben. Wie gesagt: Die Abweichungen sind minimal.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr van Poppel.

**Herr van Poppel:** Aus welchem Grund haben Sie diese Abweichungen überhaupt darin?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Das ist eine Absprache mit der FDA. Wir haben eine amerikanische Mutter. Wir sind ein amerikanischer Konzern, wie Sie wissen. Wie gesagt, da wird alles mit der FDA abgestimmt. – Ich höre gerade von einem Kollegen, dass das dem zugrunde liegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es handelt sich also nicht – untechnisch gesprochen – um eine willkürliche Neueinteilung, um irgendwelchen Clusterungen zu entgehen, sondern es sind marginale Abweichungen in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde? – Okay. Dann könnten Sie uns vielleicht die konkreten Unterschiedlichkeiten nachreichen, damit wir sehen, dass das auch richtig ist, ohne dass wir Zweifel daran haben, dass Sie jetzt hier die Wahrheit gesagt haben. Das ist halt nur von Interesse.

Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? – Seitens des IQWiG? – Gibt es Fragen seitens der Patientenvertretung? – Das ist nicht der Fall. – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich habe eine Frage an Frau Wieseler. Sie betrifft den Umgang im Bericht mit dem Endpunkt psychiatrische Erkrankungen, wo sozusagen das Vorgehen, was vorhin auch geschildert wurde, am oberen Konfidenzintervall festgelegt wurde. Mich hat ein bisschen irritiert: Wenn man sich das geltende Methodenpapier des IQWiG anschaut – die Version 4.0 –, sieht man ja auch Referenzen auf den Umgang mit MIDs oder MCIDs, also minimal clinically important differences. Das soll ja nichts anderes als eine Aussage darüber treffen, ob das, was gemessen wurde, auch klinisch relevant ist unter der Prämisse, dass es signifikant war. Hier war ja dieser Endpunkt signifikant. Selbst wenn man die beiden Studien, die man hatte, für die kürzere Laufzeit poolte, kommt das IQWiG zu einem Ergebnis, in dem das obere Konfidenzintervall unter dieser Schwelle von 0,9 Prozent liegt.

Was mich jetzt ein bisschen irritiert, ist: Wir haben ein widersprüchliches Vorgehen. In demselben Methodenpapier des IQWiG wird darauf verwiesen, dass es unterschiedliche ... (akustisch unverständlich)

(Tonstörung)

Ich weiß nicht, woran das liegt. Ich versuche einmal, die Entfernung – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es liegt ausnahmsweise nicht an Ihnen, Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es scheint irgendein Mangel im System zu sein.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Es gibt hier verschiedene Möglichkeiten, Hypothesen ... (akustisch unverständlich). Eine ganz einfache Vorgehensweise ist die Betrachtung einer halben Standardabweichung bei den MCIDs. Hier bedient sich das IQWiG einer ganz anderen Vorgehensweise. Es rekurriert eher auf den Anhang A der Ticagrelor-Bewertung. Jetzt gibt es aber in dem Methodenwerk des IQWiG den Verweis auf MCIDs mit anderen Methoden. Ist das eine Dissonanz, die ich hier erkenne? Oder bin ich jetzt kognitiv überfordert und habe es nicht verstanden?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, helfen Sie Herrn Dintsios, insbesondere aus der kognitiven Überforderung, heraus?

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, das mache ich gern. – Der Grund ist ganz einfach: Wir haben hier keine kontinuierliche Skala, für die wir mit einer MID zum Beispiel ein Response-Kriterium definieren müssen, sondern wir haben hier eine Zählung von Ereignissen. Aus diesem Grund benötigen wir da keine MID, sondern verwenden die seit der ersten Bewertung definierten Grenzen für die Ausmaße.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Dann würde ich jetzt den Stellungnehmern die Möglichkeit zu einer abschließenden zusammenfassenden Stellungnahme geben. Ich glaube, die wesentlichen Fragestellungen haben wir erörtert, die für uns von Interesse sind. – Herr Dr. Schewe hat sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Schewe (DAGNÄ):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich wollte von Seiten der Deutschen Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Ärzte in der HIV-Therapie kurz drei Punkte kommentieren, die wir Sie bitten, in Ihrer abschließenden Bewertung zu berücksichtigen.

Zwei Punkte sind hier schon ausführlich diskutiert worden. Was das häufigere Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen angeht, so schließen wir uns der Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft voll an und sehen hier die Möglichkeit eines zufälligen Effektes, da bei den validierten virologischen und immunologischen Surrogatparametern gar kein Unterschied zwischen den verschiedenen Therapien bestand.

Auch was die Bewertung von Elvitegravir-Fixkombination bei vorbehandelten Patienten angeht, so sehen wir die gleichen methodologischen Schwierigkeiten, wie sie von Herrn Professor Behrens schon ausgeführt worden sind.

Ich möchte abschließend auf ein eher generelles Problem des Nutzenbewertungsverfahrens hinweisen. Dies ist die Beschränkung auf nur eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Sicherlich ist die Wirksamkeit der Kombination von Tenofovir, Emtricitabin und Efavirenz in prospektiven randomisierten Studien unübertroffen. Es gibt eine gewaltige Datenlage. Es ist wirklich eine hervorragende Therapie, die wir schon seit vielen Jahren verwenden – mit großem klinischen Erfolg in der Praxis.

Aber zwischen Patientenpopulationen in randomisierten Studien und der Gesamtheit der HIV-infizierten Patienten gibt es erhebliche Unterschiede. Randomisierte Studien haben eine Vielzahl von

Einschlusskriterien, welche zahlenmäßig relevante Patientengruppen ausschließen. Hier sind schon die Frauen genannt: Frauen, die einen Kinderwunsch haben, sind grundsätzlich ausgeschlossen. Frauen müssen eine double barrier contraception machen; denn sie können keine Hormone benutzen, weil es Interaktionen zwischen den Studienmedikamenten und den Antikontrazeptiva gibt. Das ist auch einer der Gründe, warum Frauen in den Studien so kläglich gering vertreten sind. Weitere Beispiele sind aktive Suchterkrankungen, psychiatrische Komorbiditäten, was gerade bei Efavirenz eine große Rolle spielt, und auch Patienten mit anderen Begleitmedikationen, Substitution etc.

Eine weitere Selektion findet sogar schon vor dem Studienscreening statt. Einem Patienten, der zum Beispiel im Schichtdienst gearbeitet hat, der vielleicht von vorher schon psychisch labil ist und Schlafstörungen hat, wird ein Arzt keine Studie anbieten, in dem Efavirenz als Komparator dient, weil dieser Patient mit fünfzigprozentiger Wahrscheinlichkeit eine Therapie erhalten wird, die ihm nicht bekommen wird. Das kann ich schon sagen. Diese Selektion führt dazu, dass die Abbruchrate von Efavirenz-haltigen Kombinationen in randomisierten Studien sehr gering ist; es sind nur 5 Prozent in den hier zitierten Studien. In großen Kohortenstudien, beobachtenden Studien, sind die Abbruchraten erheblich höher, bis zu 50 Prozent. Das ist hier auch schon erwähnt worden.

Die zentralen nervösen Nebenwirkungen von Efavirenz sind häufig, wohlbekannt und durchaus klinisch relevant. Zwei Drittel aller Patienten haben in den ersten Wochen der Therapie diese Beschwerden. Bei 20 Prozent können sie über Jahre persistieren.

In Anbetracht der lebenslangen Therapieerfordernis und der hohen Anforderung an die Therapietreue ist eine gut verträgliche, aber auch die Lebensumstände berücksichtigende individualisierte Behandlung Grundvoraussetzung für einen anhaltenden Therapieerfolg. Entsprechend geben die deutsch-österreichischen Leitlinien zur Behandlung der Therapie der HIV-Infektion auch verschiedene gleichwertige Therapieempfehlungen für unterschiedliche Therapieregime, nämlich Proteasehemmerbasierte Regime oder Integrasehemmer-basierte Regime, die hier letztlich nicht berücksichtigt werden. Deswegen sieht die DAGNÄ in der Elvitegravir-Fixkombination einen weiteren Baustein im Arsenal der Optimierung der Behandlung HIV-infizierter Patienten. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Burgardt, bitte.

**Herr Burgardt (BPI):** Vielen Dank, Herr Hecken. Ich spreche für den BPI. Für den BPI sind die allgemeinen rechtlichen Kriterien und deshalb Aspekte der Rechtssicherheit im Nutzenbewertungsverfahren natürlich von sehr großer Bedeutung. Ein solches Kriterium hat ja am Anfang der Anhörung eine große Rolle gespielt, nämlich die Frage: Wie ist denn das Verhältnis zur Nutzenbewertung einerseits als auch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung andererseits?

Ich möchte an diesen konkreten Punkt noch einmal anknüpfen. Denn Frau Wieseler hat ausgeführt, dass sie selbstverständlich die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht infrage stellen würde, und hat das damit begründet, dass man ja im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens andere Dinge als im Zulassungsverfahren prüfen würde.

Ich halte das für eine rein semantische Unterscheidung, wenn ich jetzt von Nutzen-Schaden statt Risiko-Nutzen ausgehe. Aber im konkreten Fall ist es tatsächlich eine rein semantische Unterscheidung; denn es finden in beiden Fällen die gleichen Prüfkriterien Anwendung. Wenn Sie sich erinnern, was Herr Kandlbinder eben an den verschiedenen Aspekten dargestellt hat, die für die Nutzenbewertung eine Rolle spielen, dann sehen wir: Das sind genau die Aspekte, die in den Zulassungsstudien ebenso eine Rolle gespielt haben.

Warum hat Frau Wieseler, auch wenn sie es förmlich nicht so gesagt hat, in der Sache tatsächlich die arzneimittelrechtliche Zulassung verletzt? – Allein schon deshalb, weil sie von einer höheren Komplikationsrate, von einer höheren Nebenwirkungsrate ausgegangen ist. Darin sehe ich zwei Probleme: Das eine Problem beruht allein darauf, dass der rein quantitative Unterschied bei den Ereignissen – wohlgermerkt: bei den schwerwiegenden Ereignissen – eine entscheidende Rolle spielt. Wir wissen schon aus der Wirtschaftlichkeitsprüfung seit 20 Jahren, dass das Bundessozialgericht sagt: Ja, es ist sicherlich interessant, Häufigkeitsunterschiede festzustellen. Aber es muss immer eine intellektuelle Prüfung hinzutreten. Was heißt denn das im konkreten Fall? – Was das heißt, das haben Frau Dransfeld und Herr Kandlbinder, finde ich, sehr anschaulich dargelegt, nämlich dass man manchmal schon einen Blick tiefer gehen muss und nicht nur quantitative Unterschiede berücksichtigt.

Der zweite Punkt: Die entsprechenden Nebenwirkungsrate, Ereignisrate, hat natürlich die EMA, also die Zulassungsbehörde, gleichermaßen wie das IQWiG gesehen. Aber sie hat nicht die Schlussfolgerungen daraus gezogen, dass daraus tatsächlich ein Hinweis auf größeren Schaden und eine Erhöhung des Risikos zu treffen ist. Wenn man jetzt in die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung hineinschaut – wir wollen ja rechtlich sein –, findet man dort:

Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht widersprechen.

Also, es ist eine Fragestellung. Es kommt also gar nicht in der Sache darauf an, wie ich das bezeichne, sondern die Frage ist: Verstößt das tatsächlich gegen das, was die Zulassungsbehörde schon festgestellt hat? – Das ist nach meiner Auffassung mit der Bewertung, die das IQWiG abgegeben hat, ganz eindeutig der Fall.

Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung ein Bewertungsverfahren, das große Gestaltungsspielräume enthält; das wissen wir alle. Es gibt aber einige rechtliche Kriterien, weil der Gesetzgeber, der Verordnungsgeber, ja versucht hat, von vornherein gewisse Leitplanken für alle Beteiligten zu finden. Diese Leitplanken sind wichtig. Ich meine, das IQWiG ist gleichermaßen wie alle anderen Beteiligten in dem Verfahren daran gebunden, dass diese Leitplanken eingehalten werden, und das aus einem ganz schlichten Grund: Denn die Anhörung, die hier heute stattfindet, sollte den Fachkreisen die Gelegenheit geben, zu all den Fragen, die eine Rolle spielen, umfassend Stellung nehmen zu können. Wenn aber die Grundlage der Anhörung eine IQWiG-Bewertung ist, die gegen rechtliche Kriterien verstößt, dann wird zu etwas angehört, was aus Rechtsgründen nicht oder so nicht Gegenstand der Entscheidungsfindung sein kann. Deshalb ist es ja so wichtig, dass auch im IQWiG-Stadium die rechtlichen Kriterien und damit die Bindungen und die arzneimittelrechtliche Zulassung hinreichende Berücksichtigung finden. Das sieht auch der BPI an dieser Stelle nicht in ausreichendem Umfang gewährleistet.

Wenn man dann noch berücksichtigt, dass die Zulassungsbehörde die Zulassung für Stribild<sup>®</sup> und für beide Indikationen erteilt hat, dann hätte es ja – um in den Pharmakovigilanzkriterien zu sprechen – ein Signal für das IQWiG sein müssen, einmal zu überlegen, ob die Entscheidung an dieser Stelle vielleicht doch nicht so richtig gewesen ist.

Jetzt werden manche Unvollkommenheiten in unserem System ganz gern mit dem Hinweis darauf überdeckt, dass es ein lernendes System ist. Ich muss zugeben: Ich hätte nicht gedacht, die Diskussionen der Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung noch einmal führen zu müssen. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Sie sprechen ja hier für den BPI und nicht für die Kanzlei Sträter. Deshalb sage ich auch an die Adresse des BPI und aller Stellungnehmer: Ob das

IQWiG bei der Dossierbewertung möglicherweise einen vorgegebenen Rechtsrahmen verletzt haben könnte, ist eine Fragestellung, die wir klären müssen. Denn Sie haben zu Recht – das hätte ich an Ihrer Stelle auch gemacht – uns jetzt mit epischer Breite noch einmal im altgriechischen Versmaß § 7 Abs. 2 Satz 6 zu Gehör gebracht. Sie haben aber vergessen zu erwähnen, dass es auch § 5 Abs. 7 Ziffer 6 gibt, der sinnlos wäre, wenn Abs. 2 Satz 6 die apodiktische Bedeutung hätte, die Sie ihm gerade beigemessen haben; denn dann könnte ich in keinem Fall, in dem es eine arzneimittelrechtliche Zulassung gibt, zu einem geringeren Zusatznutzen kommen, weil ich dann immer hinter den Feststellungen der Zulassungsbehörde zurückbliebe. Insofern hat der Ordnungsgeber hier offensichtlich doch Konstellationen gesehen, in denen unbeschadet einer arzneimittelrechtlichen Zulassung mit Blick auf eine gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie möglicherweise ein geringerer Zusatznutzen herauskommen kann; denn ansonsten wäre die Vorschrift der Ziffer 6 sinnlos. Erster Punkt.

Zweiter Punkt. Sie haben die Fragestellung adressiert, ob heute hier eine Anhörung stattfindet, die auf einer rechtlich fehlerhaften und damit anfechtbaren Dossierbewertung des IQWiG beruht und deshalb insgesamt – so werte ich das – mit einem Verfahrensmangel behaftet sein könnte. Da sage ich – wir haben das ja eben schon in einem sehr emotionalen Beitrag gehört –: Das IQWiG legt eine Dossierbewertung vor. Diese Dossierbewertung kann möglicherweise rechtlich fehlerhaft sein, sie kann auch fachlich fehlerhaft sein. Sinn und Zweck des Stellungnahmeverfahrens ist, dass sich die Stellungnehmer mit der rechtlichen und fachlichen Bewertung auseinandersetzen und der Gemeinsame Bundesausschuss auf dieser Basis dann am Ende eine Entscheidung trifft.

Sie können nicht ernsthaft behaupten, dass möglicherweise falsche fachliche oder sonstige Bewertungen in einer IQWiG-Dossierbewertung das Stellungnahmeverfahren insgesamt möglicherweise auf eine wacklige Grundlage stellen, weil es ja gerade Sinn und Zweck dieses Stellungnahmeverfahrens ist, das, was das IQWiG direkt oder indirekt als, sagen wir einmal, rechtliche Vorbedingung für seine Bewertung definiert hat, dann eben auch mit Ihnen zu diskutieren und zu überprüfen.

Vor diesem Hintergrund ist es, glaube ich, relativ keck formuliert, wenn Sie wörtlich ausgeführt haben, dass Frau Wieseler die arzneimittelrechtliche Zulassung verletzt habe. Frau Wieseler hat überhaupt nichts zu verletzen. Ich hatte es eben schon einmal gesagt: Die Entscheidung über das, was Gegenstand der IQWiG-Bewertung ist, und die Entscheidung über das, was am Ende im Rahmen der frühen Nutzenbewertung herauskommt, trifft der Gemeinsame Bundesausschuss. Und der Gemeinsame Bundesausschuss kann dann möglicherweise, wenn irgendwelche Gerichte dieser Neuzeit das so sehen würden, verletzen. Das IQWiG bereitet im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens die entsprechenden Dossierbewertungen vor, vollzieht aber keine Akte, die Außenwirkung haben und die rechtlich relevant sind. Das haben wir kürzlich auch beim LSG Berlin-Brandenburg in anderer Sache noch einmal hören dürfen.

Das nur zur Präzisierung, weil ich nicht möchte, dass hier im Protokoll unwidersprochen rechtliche Feststellungen und rechtliche Fundierungen vorgenommen werden, wo Sie Dinge – aus gutem Grund – anders sehen, als der Gemeinsame Bundesausschuss sie sieht. Das Verhältnis der Ziffer 6 zum Satz 6 des übernächsten Absatzes zu klären, wird, glaube ich, die entscheidende Aufgabe sein, die uns in diesem Verfahren erwartet. – Herr Kandlbinder, Sie hatten sich eben noch einmal gemeldet.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Wir würden gerne langsam zum Abschluss kommen. Die Frage vorab: Wir würden gerne noch einmal zur Extrapolation einen kleinen Zusatz machen. Dürfen wir?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie. Das können Sie im abschließenden Statement ja machen.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Okay. – Extrapolation ist ein sehr wichtiges Thema in diesem Kontext. Vielleicht für alle noch einmal die Basis: Es gibt zu Stribild® Daten zu nicht vorbehandelten Patienten, und die EMA hat auf Basis dieser Daten die komplette Zulassung für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten erteilt. Damit hat die EMA – um jetzt noch einmal einen kleinen Schlenker zu den AIDS-definierenden Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu machen – Stribild® nicht nur für die eigentliche Studienpopulation zugelassen, sondern darüber hinaus noch für eine deutlich größere Population. Das also noch einmal zur Einschätzung des Nutzen-Risiko-Potenzials.

Punkt zwei: Herr Behrens hat schon auf die methodischen Schwierigkeiten bei Switch-Studien hingewiesen. Hierzu vielleicht ein Gedankengang: Bei vorbehandelten Patienten, die umgestellt werden, liegt immer eine Indikation vor. Heutzutage ist es selten virologisches Versagen, relativ häufig Nebenwirkungen. Umgestellt wird dann auf das Regime, von dem man antizipiert, dass es eben genau diese Problematik löst, das heißt, eigentlich ist bei Umstellung davon auszugehen, dass das neue Präparat per se einen Nutzen gegenüber dem Vorgängerregime hat.

Dritter Punkt: Das Thema – Herr Nowotsch hat es vorhin schon angesprochen – wird uns begleiten. Die EMA – das zeigen die neuen just veröffentlichten Daten relativ deutlich – kehrt vollständig vom Behandlungsstatus ab. Früher wurden Zulassungsstudien in vorbehandelten oder nicht vorbehandelten Patientenpopulationen gemacht. Entsprechend der Studienpopulation wurde die Zulassung erteilt. Die EMA sagt heute: Das einzige, was für die Empfindlichkeit des Virus wichtig ist, ist der Resistenzstatus. Das heißt, es ist vollkommen egal, in welcher Population – das zeigen auch diverse weitere Produkte jetzt schon – untersucht wurde; es wird bereits zugelassen. Da man sich als pharmazeutischer Unternehmer natürlich an die Zulassungsbehörde hält, was die Notwendigkeit von Studien angeht – die EMA hat ja genau das zum Ziel, wenn sie sagt: Ich will unnütze Studien eben nicht mehr durchgeführt wissen –, wird das in Zukunft dazu führen, dass man bestimmte Studien nicht mehr macht. Das wird aber auch dazu führen, dass für diese Population per se und von vornherein, wenn Extrapolation nicht gültig wäre, nie ein Zusatznutzen erreicht werden könnte. Das abschließend.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Dr. Vöcking, bitte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Mir liegt daran, einiges in Richtung von Herrn Burgardt klarzustellen.

Sehr geehrter Herr Kollege Burgardt – ich unterstreiche das Wort Kollege –: Es sitzen hier am Tisch nicht nur Juristen, nicht nur Anwälte, sondern auch Mediziner, Pharmakologen und und und. Es liegt mir daran, klarzustellen – und ich halte es für nicht unkritisch –, wenn auszugsweise auf einen Wortlaut abgestellt wird und nicht darauf hingewiesen wird, dass es natürlich immer auch eine teleologische Interpretation gibt, was der Gesetzgeber mit Sinn und Zweck einer Regel erreichen wollte. Das nur noch einmal zur Klarstellung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Vöcking. – Das Schlusswort. Bitte schön, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich glaube, wir haben heute die Chance nutzen können, um Ihnen das Produkt Stribild® und unsere Kritik an der IQWiG-Nutzenbewertung noch einmal aus unserer Sicht darzustellen. Ich würde es gerne kurz zusammenfassen, wie sich aus unserer Sicht der Sachverhalt zu dem Produkt darstellt.

Erster Punkt: Die AIDS-definierenden Erkrankungen als alleinigen Endpunkt zu wählen, ist aus unserer Sicht falsch und für die Bewertung irrelevant. Die Surrogatbetrachtung hätte zum Zusatznutzen geführt und wäre auch in Analogie zu den beiden anderen HIV-Bewertungen vor gut einem Jahr erfolgt und damit verlässlich.

Zweitens, die schweren unerwünschten Ereignisse: Hier kann man aus der Gesamtschau der Daten medizinisch plausibel keinen Schaden ableiten. Also auch dieses Kriterium, was das IQWiG angewandt hat, ist aus unserer Sicht hier irrelevant. Vielmehr hätte man auch hier einen Nutzen ableiten können, wenn man sich alles angeschaut hätte.

Drittens, die Nebenwirkungen: Es bleibt hier die Betrachtung der tatsächlichen Nebenwirkungen; Frau Dransfeld hat das ja sehr umfassend dargestellt. Hier sehen wir in den Gruppierungen der Nebenwirkungen dreimal beträchtlichen Zusatznutzen in einer häufigen und sehr patientenrelevanten Nebenwirkung, zum Beispiel psychiatrische Erkrankungen. Wir sehen zweimal einen geringen Zusatznutzen bei Nebenwirkungen, die sich zum einen im Verlauf verflüchtigen, nicht zu Abbrüchen geführt haben und weniger in der Praxis relevant sind. Wir kommen somit zu einer Gesamtnutzenbetrachtung, einer Ableitung aus unserer Sicht, die zu einem Beleg für einen geringen Zusatznutzen führen müsste.

Zusätzlich möchten wir an dieser Stelle noch sagen, dass wir auch davon überzeugt sind, dass es einen weiteren Zusatznutzen des Präparates Stribild<sup>®</sup> gibt, und zwar durch seine Formulierung als Ein-Tabletten-Regime, was wir als sehr patientenrelevant ansehen, auch im Sinne der Adhärenz, die auf eine einfache Einnahme eines solchen Produktes folgt, mit Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte. Wir waren deshalb bereits auch vor einigen Wochen schon beim G-BA und haben uns in einem Gespräch bezüglich der Umsetzung einer solchen Studie beraten lassen. Dort haben wir die entsprechenden Hinweise bekommen, die wir auch schon im Protokoll vorliegen haben, um eine solche entsprechende Studie für die Versorgungsforschung aufzusetzen und somit Zusatznutzen für diese Formulierung des Regimes ableitbar zu machen. Wir werden diese Studie im Januar beginnen; sie wird über drei Jahre laufen und circa 2.000 Patienten einschließen. Wir stellen Ihnen gerne für Ihre Bewertung das Protokoll in den nächsten Tagen zur Verfügung, damit es im Sinne der Nutzenbewertung einfließen kann. – Das wäre aus unserer Sicht der Abschluss. Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Es war spannend. Diese Aussage ist wirklich ernstgemeint, weil es eine Reihe von Fragestellungen gibt, über die wir sicherlich noch sehr intensiv im Nachgang zu dieser Anhörung diskutieren müssen. Herzlichen Dank für Ihre sehr umfassende Darstellung.

Das Verfahren nimmt jetzt seinen Gang. Wir werden eben wägen müssen, was heute hier an Fakten vorgetragen worden ist, und dann innerhalb des gesetzlichen Verfahrens auch unsere Entscheidung zu treffen haben, wohl abwägend all das, was hier gesagt worden ist.

Danke, dass Sie da waren. Ich sage mal: Bis zum nächsten Mal. Wir sehen uns ja wahrscheinlich noch häufiger in den nächsten Jahren. Einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 11.44 Uhr