

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Dolutegravir (D-801)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 8. August 2022
von 16:30 Uhr bis 17:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Stryewski

Frau Veigl

Herr Dr. Schwenke

Frau Dr. Schneider

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)**:

Herr Dr. Bickel

Angemeldete Teilnehmende für die **Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS e. v. (PAAD)**:

Frau Dr. Feiterna-Sperling

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zu unserer Anhörung zur Neubewertung auf der Basis von § 13 unserer Verfahrensordnung von Dolutegravir, hier HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis unter 18 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Juni diesen Jahres. Dazu haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer ViiV Healthcare, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin, die dagnä, des Weiteren die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS, PAAD, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, damit wir das entsprechend protokollieren können. Für ViiV Healthcare sind zugeschaltet Frau Stryewski, Frau Veigl, Herr Dr. Schwenke und Frau Dr. Schneider, für die dagnä Herr Dr. Bickel, für die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS e. V. Frau Dr. Feiterna-Sperling sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Frau Stryewski.

Frau Stryewski (ViiV): Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Einleitung. Als Erstes möchte ich uns kurz vorstellen. Für ViiV Healthcare sind Dr. Martha Schneider für den Bereich Medizin, Laura Veigl für den Bereich Dossier und Dr. Carsten Schwenke für den Bereich Statistik anwesend. Mein Name ist Nadine Stryewski. Ich leite den Bereich Marktzugang und Erstattung bei ViiV Healthcare.

Wir von ViiV Healthcare freuen uns sehr über die Gelegenheit des direkten Austauschs mit Ihnen zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir, Handelsname Tivicay. Dolutegravir war bereits Gegenstand mehrerer Nutzenbewertungsverfahren. Dabei ist Dolutegravir der erste und bislang einzige Wirkstoff in der HIV-Therapie, der vom G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat. Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. August 2020 eine erneute Nutzenbewertung von Dolutegravir für die Population der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis 18 Jahren auf Grundlage neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst. Grundlage war insbesondere die randomisierte, kontrollierte Studie ODYSSEY. Die Ergebnisse der Studie ODYSSEY zeigen dabei die überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen ab 14 kg. Diese Überlegenheit von Dolutegravir bestätigt die Leitlinienempfehlungen als Therapiestandard bei Kindern und Jugendlichen. Zu den Details der frühen Nutzenbewertung von Dolutegravir würde ich gern an meine Kollegin Frau Dr. Martha Schneider übergeben, falls das für Sie, Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, ich bitte darum.

Frau Dr. Schneider (ViiV): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich würde gerne auf zwei zentrale Punkte des vorliegenden Dossiers eingehen. Zuerst möchte ich etwas zur Substanz Dolutegravir sagen. Dann werde ich kurz auf die Studie ODYSSEY eingehen. Dolutegravir wurde 2014 als erster Integraseinhibitor der zweiten Generation zugelassen. Aufgrund eines extrem breiten und umfangreichen Studienportfolios, aber auch wegen der weltweiten Verfügbarkeit von Dolutegravir können wir heute auf einen immensen Erfahrungsschatz zugreifen. Dolutegravir ist der erste und auch einzige Wirkstoff in der HIV-Therapie, der in Kombination mit einer Sockeltherapie gegenüber verschiedenen Dreifachkombinationstherapien eine fünfmalige Überlegenheit in klinischen Phase-III-Studien mit therapienaiven als auch vorbehandelten Erwachsenen zeigen konnte. Auch hat – Frau Stryewski hat es bereits erwähnt – Dolutegravir

als erster und bisher einziger Wirkstoff in der HIV-Therapie vom G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Dolutegravir zeichnet sich neben seiner potenten antiviralen Wirksamkeit auch durch seine hohe Resistenzbarriere aus, die vielfach in klinischen Studien als auch im klinischen Alltag bestätigt wurden.

Es gibt noch weitere wesentliche Vorteile. Dolutegravir ist ein sehr gut verträgliches Medikament. Aus der Art seiner Metabolisierung ergibt sich zudem ein äußerst geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Dolutegravir muss nur einmal täglich eingenommen werden, und das unabhängig von Mahlzeiten. Zudem steht für Kinder und Jugendliche eine kindgerechte Darreichungsform als dispergierbare Tablette zur Verfügung. Das ermöglicht in der Zusammenschau eine dauerhafte, erfolgreiche antiretrovirale Therapie.

All die genannten Punkte sind gerade bei Kindern und Jugendlichen von großer Wichtigkeit. Eine hohe antivirale Potenz vorausgesetzt, entscheiden Verträglichkeit und die Einnahmodalitäten gerade in dieser vulnerablen Population über den Erfolg einer Therapie. Letztlich zeigt sich der besondere Stellenwert von Dolutegravir in allen relevanten Leitlinien, die eine Dolutegravir-haltige Kombination durchgängig für die Therapie bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen als zu präferierende Option für die Initialtherapie als auch im Switch empfehlen. Somit kann Dolutegravir sowohl für Erwachsene, aber auch für Kinder und Jugendliche als Therapiestandard angesehen werden.

Lassen Sie mich nun speziell auf die Kinder und die jugendlichen Patientinnen und Patienten und auf die ODYSSEY-Studie im Detail eingehen. Für den sicheren Einsatz eines Medikaments muss zunächst die Pharmakologie, die Pharmakokinetik und die Sicherheit des Medikaments in einer kleinen Patientenpopulation untersucht werden. Das ist auch bei Kindern und Jugendlichen die übliche Vorgehensweise. Erst wenn diese ersten Studienphasen durchlaufen sind, kann die Wirksamkeit einer Therapie in einem größeren Rahmen untersucht werden. Dies wird in Kindern und Jugendlichen anders als in Erwachsenen in der Regel nur in einarmigen Studien ohne Vergleichstherapie untersucht. So wurde die Zulassung von Dolutegravir für Kinder und Jugendliche mit den Daten aus der einarmigen IMPAACT-P1093-Studie erreicht. Für Kinder und Jugendliche liegen neben dieser Zulassungsstudie weitere Studien vor, die zeigen, dass in dieser Population ein entsprechender Wirkstoffspiegel von Dolutegravir gegeben ist, die Therapie gut verträglich ist und die potente Suppression der Virusreplikation erreicht wird.

Mit der Studie ODYSSEY gibt es nun erstmals eine randomisierte, kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit der bisherigen Standardtherapie vergleicht. Die Studienresultate nach 96 Wochen wurden im Dezember 2021 im „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht und zeigen die überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen ab 14 kg gegenüber der Vergleichstherapie. Das Risiko, innerhalb von 96 Wochen ein Behandlungsversagen zu erleiden, konnte in den Kindern und Jugendlichen ab 14 kg mit Dolutegravir um 40 Prozent reduziert werden.

Der G-BA hat mit dem Beschluss vom 20. August 2020 eine erneute Nutzenbewertung von Dolutegravir für die Population der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis 18 Jahre mit HIV auf Grundlage neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und dabei insbesondere aufgrund der ODYSSEY-Daten veranlasst. Die ODYSSEY wurde jedoch von der PENTA-Stiftung, dem pädiatrischen europäischen Netzwerk für die Behandlung von AIDS, als sogenannte Investigator Sponsored Study aufgelegt. Das bedeutet, dass die PENTA-Stiftung alleiniger Sponsor der Studie ist und ViiV Healthcare die Studie lediglich finanziell unterstützt. Aus diesem Grund hat ViiV Healthcare keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der Studie und kann somit auch keine eigenen Analysen durchführen. ViiV Healthcare hat lediglich Zugang zu den öffentlich verfügbaren Daten.

Die veröffentlichten Ergebnisse der ODYSSEY in Form des Manuskripts sollten als Grundlage der Wiedereinreichung dienen. Obgleich die dargestellte Studienpopulation im Wesentlichen die für das vorliegende Dossier relevante Altersgruppe abbildet, erfüllt die Studie formell nicht die Kriterien der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Daher sind die im Manuskript gezeigten Ergebnisse nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen darzustellen und zu quantifizieren. Das bestätigt auch das IQWiG. Warum werden die Kriterien nicht erfüllt? Zum einen ist die vom G-BA angesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie für therapienaive Kinder und Jugendliche in der ODYSSEY nicht umgesetzt. Zum anderen wurde ein substanzieller Teil der Studienpopulation nicht entsprechend der Dosierungsvorschrift der aktuellen Fachinformation von Dolutegravir behandelt.

Auch wenn, wie eben ausgeführt, die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, konnte dennoch in der ODYSSEY die überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen ab 14 kg gezeigt werden. Das Risiko eines Behandlungsversagens innerhalb von 96 Wochen konnte mit Dolutegravir um 40 Prozent reduziert werden, und das bei einer guten Verträglichkeit. Diese Daten, die die außerordentliche Wirksamkeit von Dolutegravir auch in Kindern und Jugendlichen zeigen, bekräftigen die Leitlinien, die die bevorzugte Anwendung von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen empfehlen. Deswegen beanspruchen wir für Dolutegravir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Damit stehen wir Ihnen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Schneider und Frau Stryewski, für diese Einführung. Wir haben wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aufgerufen. Im Zuge der Auseinandersetzung mit der ODYSSEY-Studie sind einige Dinge zutage getreten, von denen Sie möglicherweise auch nicht wussten, dass sie konkret Gegenstand dieser Studie waren. Efavirenz ist nicht der bundesrepublikanische Therapiestandard. Die Frage, mit der wir uns heute ein bisschen intensiver auseinandersetzen müssen, ist die Frage: Inwieweit ist die von uns festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat? Das ist von Teilen der Stellungnehmer vorgetragen worden. Mich würde deshalb eingangs der Diskussion interessieren, wie sowohl Herr Bickel als auch Frau Feiterna-Sperling den Stellenwert einer HIV-Therapie mit Dolutegravir in der hier in Rede stehenden Altersgruppe einschätzen.

Dann – Sie haben das gesehen, weil es öffentlich ist – würde ich das in der Diskussion gerne ein bisschen erweitern. Wir planen – das ist am 1. öffentlich geworden –, die zVT für therapienaive Patientinnen und Patienten gemäß der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie anzupassen. Es gibt ein entsprechendes Stellungnahmeverfahren, in dem das adressiert ist. Deshalb würde mich in diesem Zusammenhang über Dolutegravir hinaus die Fragestellung interessieren, wie Sie den Stellenwert von Atazanavir und Ritonavir oder Darunavir und Ritonavir für therapienaive Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren und in der darüber liegenden Altersgruppe von 12 bis 18 Jahren einschätzen. In beiden Altersgruppen käme Dolutegravir als Teil der zVT in Betracht, kann vorliegend aber nicht berücksichtigt werden, da wir über Dolutegravir selbst sprechen. Wie sehen Sie also den Stellenwert jenseits der Frage: Ist Efavirenz etwas, was wir in Mitteleuropa überhaupt noch als Therapiestandard ansehen können? Wie sehen Sie eine notwendige Aktualisierung, eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Von da aus können wir uns der Fragestellung nähern, was wir möglicherweise mit den Erkenntnissen machen, die wir aus der ODYSSEY-Studie nur rudimentär gewonnen haben. Denn Sie sagten zu Recht, die Möglichkeit des Zugriffs des pharmazeutischen Unternehmers auf diese Studie ist minimal. Obwohl Sie sie mitfinanziert haben, haben Sie keinerlei Herrschaft über diese Studie. Vielleicht können Sie uns ein bisschen weiterhelfen. Fangen wir mit Frau Feiterna-Sperling an. Sie haben insbesondere die Kritik an der zweckmäßigen Vergleichstherapie adressiert.

Frau Dr. Feiterna-Sperling (PAAD): Vielen Dank, dass ich kurz einführen kann. – Man muss sich zunächst klarmachen: Wir sprechen über eine kleine Patientengruppe. Kinder infizieren sich in der Regel perinatal, das heißt über die Mutter. Ich habe auf die Transmissionsraten in den letzten Jahren geschaut. Es sind unter zehn Kinder pro Jahr, die perinatal infiziert werden. Wenn man die aktuelle Migration, speziell die Migration aus der Ukraine, berücksichtigt, ist es immer noch eine kleine Patientengruppe. Für uns ist Standard, Kinder so früh wie möglich als HIV-positiv zu identifizieren und so schnell wie möglich zu behandeln. Wenn es ideal läuft, würde ich schon im Neugeborenenalter mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. – Das vorausgeschickt.

Wenn man weitergeht, schaut man sich die Gruppe der sechsjährigen und älteren Kinder an. In diesen Altersklassen findet man in der Regel keine therapienaiven Kinder mehr. Es sind vorbehandelte Kinder. Denn es wäre im Prinzip eine sehr späte Diagnosestellung, wenn man bei einem Kind, das sechs Jahre oder noch älter wäre, die Erstdiagnose einer HIV-Infektion stellt.

Ich hatte in meinem Plädoyer dargelegt, wir haben die altersdifferenzierten Zulassungen und die altersbegrenzten Formulierungen, die für Kinder zur Verfügung stehen. Das heißt, junge Kinder sind auf Substanzen angewiesen, die sich – a) – gut auf die jeweiligen Gewichtsbänder übertragen lassen und die – b) – möglichst leicht zu applizieren sind. Hier sind wir schon an einem Hauptpunkt. Entscheidend für jede Therapie ist, eine gute Therapietreue, Adhärenz, zu erreichen. Wie erreichen wir das? Je einfacher die Therapie ist, umso wahrscheinlicher werden wir eine gute Therapieadhärenz und damit ein gutes Therapieansprechen erreichen. Was fördert die Adhärenz? Alles, was gut schmeckt und einfach zu applizieren ist, möglichst nur einmal am Tag. Ich bin keine Vertreterin für Dolutegravir. Aber alles, was man selten, möglichst nur einmal am Tag, applizieren muss, bedeutet weniger Intervention für die Kinder und eine enorme Erleichterung für die Eltern.

Von daher muss man sagen: Die Adhärenz sollte gut sein. Wir betreuen Kinder von der Geburt bis zum Erwachsenenalter. Wir haben auch Kinder, die mit Nevirapin behandelt werden. Das wird heute für keinen Erwachsenen mehr verordnet. Das können wir bei guter Adhärenz noch bei 18-Jährigen im Regime dabei haben, sprich: wenn die Adhärenz gut ist.

Proteaseinhibitoren – das hatten Sie auch angesprochen – brauchen leider immer den Booster. Kinder mit sechs Jahren können in der Regel keine größeren Kapseln oder Tabletten schlucken. Das heißt, wann immer man einen Proteaseinhibitor anwendet, der geboostert werden muss, ist man bei dem Ritonavir-Booster von 100 mg. Das ist sicher eine effektive Therapie. Sie kommt jedoch in der Behandlungswirklichkeit mehr oder weniger selten zur Anwendung.

Efavirenz ist etwas, was wir seit Jahren nicht präferieren, einfach wegen der ZNS-Nebenwirkungen. Wir haben die geringe Resistenzbarriere von Efavirenz und dem Nevirapin. Wenn ein Kind im Neugeborenenalter mit einer Therapie anfängt, ist es bisher fast immer Nevirapin gewesen. Gelingt es uns gleich, die Viruslast zu supprimieren, und es wird gut toleriert, bleiben die Kinder bei guter Adhärenz auf Nevirapin. Das ist tatsächlich möglich.

Sollte das nicht gut funktionieren, müssen wir auf eine zweite Substanz umschwenken. Das ist, wenn nicht primär, dann doch eine Substanz aus den Integraseinhibitoren. Raltegravir muss man zweimal täglich verabreichen und ist auch in der Anwendung nicht so ganz einfach. Junge Kinder müssen die Kautabletten irgendwie zu sich nehmen. Es ist schon ein großer Vorteil, eine Substanz nur einmal pro Tag zu geben. Man muss natürlich bedenken, wenn ein Kind nicht ein Gewicht erreicht, das eine einmalige tägliche Gabe erlaubt, dass eine Substanz auch zweimal täglich gegeben werden kann.

Ich würde an dieser Stelle an Herrn Bickel zurückgeben. Für Rückfragen stehe ich natürlich zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann gebe ich an Herrn Bickel weiter. Sie sagten, es gibt faktisch keine Kinder und folgerichtig keine Jugendlichen, die mit 6 oder 12 Jahren noch therapienaiv sind. Das sei der absolute Exot. Im bundesrepublikanischen Versorgungskontext beginnt man üblicherweise unmittelbar im Neugeborenenstadium. Wir haben uns gerade bei der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Gruppe der Therapienaiven ab 6 Jahren „abgearbeitet“. Das ist natürlich aller Ehren wert und dient der wissenschaftlichen Akkuratessse, könnte aber möglicherweise an der Versorgungsrealität vorbeigehen. Aber da wird Herr Bickel jetzt sicherlich neue Hoffnung geben.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Dem eben Gesagten ist wenig hinzuzufügen. Das ist genau der Punkt. Die Behandlung von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, die wir im pubertierenden Alter oder später übernehmen, ist eine Herausforderung. Dagegen ist die Behandlung eines HIV-infizierten Erwachsenen eine Banalität. Ich bewundere das sehr. Wenn man mit Kollegen aus der Pädiatrie eine neue Therapie für ein Kind zusammenstellt, hat man immer viele Ideen aus der Erwachsenenmedizin, was man machen kann. Das meiste davon können Sie mit Kindern nur schwer oder gar nicht umsetzen. Der Geschmack ist natürlich ein ganz wichtiger Punkt. Das gilt im Übrigen auch für die Erwachsenen. Aber bei Kindern ist es schlimm. Das hatten wir auch schon bei früheren Anhörungen. Vielleicht erinnern Sie sich an Ritonavir. Das ist jägermeisterartig; man bekommt es kaum runter. Damit tun sich auch Erwachsene schwer. Für Kinder ist es sowieso schrecklich.

Das heißt, eine zweckmäßige Vergleichstherapie können Sie in einer solchen Studie vergessen. Es gab ein Studienzentrum im UK, zwei Studienzentren in Deutschland. Ansonsten waren in dieser Studie Uganda, ich meine, auch Simbabwe und vor allem Südafrika und Thailand vertreten. Das sind ganz andere Situationen. Einen sechsjährigen HIV-Infizierten in Deutschland können Sie mit einem Sechsjährigen in Simbabwe überhaupt nicht vergleichen. Das ist, glaube ich, jedem klar. Mütter im subsaharischen Afrika haben meistens eine suboptimale HIV-Therapie erhalten. Somit werden leider schon oft bei der Geburt Resistenzen übertragen. Selbst wenn dieses Kind naiv ist, ist es gar nicht naiv, weil es schon mit einem resistenten Virus ins Leben geht. Das ist ein Riesenproblem. Mittlerweile ist es erfreulicherweise nicht mehr so. Aber für die Kinder, die 6 bis 18 Jahre alt sind, trifft es sehr wohl noch zu. Der typische afrikanische Notfall ist, eine schwangere Frau kommt kurz vor der Entbindung in die Klinik, zwei Stunden vor der Entbindung wird ein HIV-Schnelltest gemacht, und der ist positiv. Dafür gab es eine Studie. Es ist sicher sinnvoll und entspricht dem WHO-Standard, dass man den Müttern vor der Entbindung schnell noch eine einzige Tablette Nevirapin verabreicht. Allein diese eine Tablette senkt das Risiko der Übertragung um 30 bis 40 Prozent; die genaue Zahl habe ich vergessen. Aber fast alle der Kinder, die doch HIV-infiziert sind, haben gleich eine Resistenz mit auf den Weg bekommen, von dieser einzigen Tablette. Das ist das Problem. Wir sprechen von therapienaiven Kindern und Jugendlichen. Das gibt es aber gar nicht. Kein einziges dieser Kinder ist therapienaiv, auch ohne selber jemals eine Therapie bekommen zu haben. Das geht über das Brustfüttern, das Breastfeeding. In Deutschland wird Stillen toleriert, aber nicht empfohlen, mit gutem Grund. Ich denke, man sollte es auch nicht tun, zumindest Stand heute nicht. In den meisten afrikanischen Ländern wird das praktiziert, einfach deshalb, weil die Ausgrenzung sonst klar ist. Eine afrikanische Mutter, die nicht stillt, ist nach Ansicht der Population krank. Das heißt, hier werden die Medikamente meist von der Mutter über die Muttermilch übertragen. Somit haben Sie kein einziges Kind, das therapienaiv ist.

Lange Geschichte kurz: Eine echte Vergleichstherapie gibt es nicht. Die Kollegen vom IQWiG haben völlig recht. Formal kann man das nicht beurteilen; das ist klar. Aber dennoch muss man sagen: Das Dolutegravir ist für die Therapie einfach super. Die Efavirenz-basierten Regime sind im subsaharischen Afrika und vor allem auch in Thailand durchaus sehr beliebt, haben auch ihre Berechtigung, wenn man damit umgehen kann. Das ist völlig klar. Aber bei einem formalistischen Vorgang fällt es durch; das ist so. Die Substanz ist wirklich eine Sensation. Das habe ich in dem vorherigen Gutachten geschrieben, auch in diesem. Das ist unsere

tiefe Überzeugung. Die Substanz hat die HIV-Therapie für Erwachsene revolutioniert. Ich möchte gar nicht wissen, was das erst für die Kinder bedeutet. Es ist eine kleine Tablette, Sie können sie mörsern, Sie können sie auflösen. Sie schmeckt noch nicht einmal schrecklich. Ich weiß gar nicht, wonach sie schmeckt. Es ist relativ harmlos. Das ist schon eine Sensation. Wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht gestimmt hat, tut mir das leid. Auch die Dosierung wurde angekreidet. Formal mag das völlig richtig sein. Meine Erklärung – sie mag falsch sein – ist: Sie haben ein Kind, das 34 kg wiegt. Dann müsste man die Tablette auffriemeln oder auflösen, oder Sie geben ihm etwas mehr, eine ganze Tablette, was letztlich einfacher ist. Ich behaupte jetzt einfach, das ist der Grund dafür. Ich wüsste keinen anderen Punkt. Denn rechnen können die Kollegen sehr wohl. Es ist die Verhältnismäßigkeit zum Aufwand. Das ist der Grund für die Dosierungsfehler, die vom IQWiG korrekterweise angekreidet werden. Formal kann man nichts beweisen. Aber vom Gefühl her ist die Überlegenheit schon klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Ich schaue in die Runde: Fragen, Anmerkungen, Kommentare? – Herr Niemann, GKV-SV.

Herr Dr. Niemann: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage geht in die Richtung der patientenindividuellen Daten. Ich gehe davon aus, dass eine Weitergabe dieser Daten an Sie durch die PENTA-Stiftung gar nicht möglich wäre.

Die zweite Frage. War die Dolutegravir-Dosierung in der ODYSSEY-Studie bei der Kohorte der Kinder mit einem Körpergewicht unter 14 kg, die wir in diesem Verfahren gar nicht besprechen, fachinformationskonform? Wissen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer vom pU kann dazu etwas sagen? – Frau Veigl.

Frau Veigl (ViiV): Ich werde den ersten Teil der Frage beantworten und dann an meine Kollegin Frau Stryewski weitergeben. Die PENTA-Stiftung ist Sponsor der Studie ODYSSEY und hat die alleinige Durchführung verantwortet. Wir haben keine Datenhoheit und auch keinen Zugriff auf die patientenindividuellen Daten. Das wird sich auch in der Zukunft nicht ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Der zweite Teil der Frage betrifft die kleineren. Bitte, Frau Stryewski.

Frau Stryewski (ViiV): Das Manuskript für die Kinder unter 14 kg liegt uns noch nicht vor. Von daher können wir keine Informationen geben, wie da die Dosierung aussah.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Niemann?

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Nachfrage zu meiner ersten Frage. Ich formuliere sie anders. Haben Sie eine Anfrage an die PENTA-Stiftung gestellt, um die patientenindividuellen Daten zu bekommen?

Frau Veigl (ViiV): Es gab Gespräche mit der PENTA-Stiftung. Aber es bleibt dabei: Wir haben keinen Zugriff auf die patientenindividuellen Daten der ODYSSEY-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Bickel.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Vielleicht denken Sie: Warum fragen Sie? Man kann an die Studien herantreten, natürlich. Vielleicht ist es eine Investigator-initiierte Studie. Herr Dr. Königs aus Frankfurt war auf der Liste der Studienteilnehmer. Wenn er eine Anfrage stellte, würde er eine Antwort bekommen; da bin ich sicher. Wenn Sie eine konkrete Frage haben, kann man das sicher eruieren, ohne dabei die Studiengruppe zu hintergehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben ein Problem, Herr Bickel. Wir haben den Beibringungsgrundsatz. Der pharmazeutische Unternehmer muss beibringen. Deshalb ist die Frage: „Welche Möglichkeiten hat er, auf Daten zuzugreifen?“, die Basis für unseren § 13 Aufruf. Wenn er objektiv darlegen kann, dass er keine Möglichkeiten hat, heranzukommen, müssten wir uns möglicherweise die Frage stellen: Haben wir die richtigen Annahmen ge-

treffen, als wir den Aufruf nach § 13 der Verfahrensordnung gestartet haben, weil wir – ich formuliere es unjuristisch und verwende es trotzdem – etwas objektiv Unmögliches verlangt haben? Mich würde in diesem Zusammenhang interessieren: Sie als pharmazeutischer Unternehmer haben, obgleich Sie nicht Sponsor der Studie waren, Daten einer entsprechenden Substudie zur Anpassung der Dosierung von Dolutegravir bei der EMA verwendet. Wie sind Sie an diese Daten herangekommen? Das muss irgendwie aus der ODYSSEY-Studie herausgefrickt worden sein. Das würde mich interessieren, ohne böse zu sein. Sie merken, wir sind konstruktiv unterwegs und versuchen, das Beste daraus zu machen. – Frau Veigl, bitte.

Frau Veigl (ViiV): Wir haben die Studie finanziell unterstützt. Von daher haben wir zu Zulassungszwecken die Daten der WB-PK-Substudien 1 und 2 bekommen, aber wir haben keinen Zugriff auf die patientenindividuellen Daten der ODYSSEY-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar, danke schön. – Herr Niemann, Sie waren durch? – Frau Nink.

Frau Nink: Ich wollte genau an dieser Stelle nachfragen, weil Sie beschrieben haben, Sie hätten Gespräche geführt. Es gibt in der Studie eine Teilpopulation; das sind die Kinder und Jugendlichen über 40 kg, die im Rahmen der Studie eine adäquate Dosierung von Dolutegravir bekommen haben. Haben Sie konkret Daten für diese Teilpopulation bei der PENTA-Stiftung angefragt? Oder wie kann ich mir das vorstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (ViiV): Ganz grundsätzlich war unsere Hoffnung bei der Publikation des Manuskripts, dass die Subgruppenanalysen für die entsprechenden Patientenpopulationen da sind. Als wir das Manuskript bekommen haben, stellte sich heraus, dass die Subgruppenanalysen, die vorgelegt wurden, nach Kilogramm Körpergewicht kategorisiert waren und nicht nach Alter. Das heißt, auch bei den über 40 kg wiegenden Patientinnen und Patienten wissen wir nicht, wie viele davon über 12 und wie viele unter 12 Jahre alt sind. Das heißt, die Altersgruppierung kennen wir nicht. Wir wissen nicht, wie viele in welche Gruppe fallen würden.

Wir haben – Frau Veigl hat das schon angesprochen – mit dem PENTA-Netzwerk gesprochen, ob es eine Möglichkeit gibt, an die patientenindividuellen Daten zu kommen. Das ist nicht gelungen. Das Einzige, was damals für die Zulassung gelungen ist – so wurde es auch diskutiert und schon im letzten Verfahren besprochen –, sind die Daten der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik für die Zulassung, um eine dispergierbare Tablette zugelassen zu bekommen. Das ist alles, was wir an Daten oder finalen Ergebnissen bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das haben wir beim letzten Mal intensiv diskutiert. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann müssen wir schauen, wie wir mit diesem Verfahren umgehen. Frau Stryewski, Sie haben jetzt die ehrenvolle Aufgabe, wenn Sie es denn möchten, zusammenzufassen.

Frau Stryewski (ViiV): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundessausschusses! Ich möchte kurz die wichtigsten Punkte zusammenfassen. Wir haben von den Fachgesellschaften gehört, dass es eine große Herausforderung ist, Kinder und Jugendliche mit HIV entsprechend zu behandeln, und dass Dolutegravir ein äußerst wichtiger Wirkstoff für die Behandlung von HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen ist. Wir hatten im Eingangsstatement schon gehört, dass Dolutegravir sich durch die hohe Wirksamkeit auszeichnet, aber daneben auch durch die hohe Resistenzbarriere und eine gute Verträglichkeit zeigt. Ganz wichtig ist – das haben wir intensiv besprochen –, dass die Einnahme für den Erfolg der Therapie bedeutsam ist. Hier zeigt sich, dass Dolutegravir einmal täglich, noch dazu unabhängig von Mahlzeiten, einzunehmen ist. Dazu gibt es die dispergierbare Tablette mit Erdbeer-Sahne-Geschmack. Dieses Thema kam auch auf. Damit haben wir eine kindgerechte Darreichungsform, um die Adhärenz sicherzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erdbeer-Sahne, das ist der Weg in die Adipositas.

Frau Stryewski (ViiV): Nur Geschmack. – Dolutegravir wird daneben von allen gängigen Leitlinien empfohlen, sowohl für therapienaive Kinder als auch für therapieerfahrene Patienten. Die ODYSSEY-Studie konnte aufgrund formeller Gründe nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Wir haben – das haben wir gerade mehrfach dargestellt – Gespräche mit dem PENTA-Netzwerk geführt und haben die Daten leider nicht erhalten, um sie entsprechend den Vorgaben im Dossier darstellen zu können. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse der Studie ODYSSEY jedoch eine überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen ab 14 kg gegenüber der Vergleichstherapie. Damit werden die Leitlinienempfehlungen entsprechend bestätigt. In der Gesamtschau sehen wir daher entsprechend einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dolutegravir bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren gegeben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben! Insbesondere herzlichen Dank an Frau Feiterna-Sperling und Herrn Bickel! Wir werden das im weiteren Fortgang diskutieren, was wir in den letzten 40 Minuten gehört haben. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Bis zum nächsten Mal!

Damit ist diese Anhörung beendet, ebenso die Sitzung des Unterausschusses.

Schluss der Anhörung: 17:10 Uhr