

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Doravirin (D-819) +
Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (D-818)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 5. September 2022
von 15:00 Uhr bis 15:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ball

Frau Hecker

Frau Walz

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

Herr Dr. Bickel

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

Frau Veigl (nicht zugeschaltet)

Herr Zielke

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

Frau Dr. Mehlig

Frau Dr. Engelking

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

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir können pünktlich beginnen. Wir haben Montag und Anhörungstag.

Wir sind bei zwei Dossiers, zum einen Delstrigo und zum anderen Pifeltro, jeweils Anwendungsgebietserweiterung, HIV-Infektion von Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren. Basis der Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres. Dazu haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme GmbH, ViiV Healthcare, Boehringer Ingelheim zu Dossier 819, zu Pifeltro, die dagnä sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert werden muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme sind Herr Dr. Ball, Frau Hecker und Frau Walz zugeschaltet, für die dagnä Herr Dr. Bickel, für ViiV Healthcare Herr Zielke – Frau Veigl ist nicht eingeloggt –, für Boehringer Frau Dr. Mehlig und Frau Dr. Engelking sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Wir sollten damit beginnen, dass wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung und die Anwendungsgebietsausweitung, einzugehen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte, Frau Hecker.

Frau Hecker (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Ich möchte Ihnen zunächst meinen Kollegen und meine Kollegin vorstellen. Frau Walz ist die zuständige Market-Access-Managerin. Herr Ball ist unser Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für die Indikation HIV zuständig ist. Mein Name ist Charlotte Hecker aus dem Bereich HTA. Ich war hauptverantwortlich für die Erstellung des Dossiers.

Gerne möchte ich kurz auf den derzeitigen Versorgungskontext in der HIV-Therapie eingehen. Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion stehen in Deutschland verschiedene Wirkstoffe und Kombinationen aus insgesamt fünf Substanzklassen zur Verfügung, die eine ganz individuelle Therapie der Patientinnen und Patienten ermöglichen. Vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie einer HIV-Infektion und der möglichen Entwicklung von Resistenzen gibt es immer noch einen hohen Bedarf, die Therapieoption ständig zu verbessern und zu erweitern. Bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen kann es im Vergleich zu Erwachsenen zu einem schnelleren Fortschreiten der Krankheit und zu einer beschleunigten Schädigung des sich entwickelnden Immunsystems kommen. Die Viruslast ist dabei vergleichsweise höher und die immunologische Reaktion auf die HIV-1-Infektion weniger wirksam als bei Erwachsenen. Daher ist für diese vulnerable Patientengruppe besonders wichtig, auf Basis von pädiatrischen Studien Zugang zu weiteren Therapieoptionen zu erhalten. Doravirin steht als Monosubstanz in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln und als Fixdosiskombination mit Lamivudin und Tenofoviridisoproxilfumarat zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer HIV-1-Infektion zur Verfügung und ist im deutschen Versorgungsalltag bereits eine langjährige, wichtige Therapieoption für Erwachsene.

Diesem Verfahren liegt die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zugrunde. Sowohl die Zulassung als auch die Nutzenbewertung stützen sich auf Daten der offenen einarmigen Studie IMPAACT 2014. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Doravirin bei Jugendlichen zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen führt. Gleichzeitig wurden die Verträglichkeit und das gute Sicherheitsprofil belegt. In

den beiden Dossiers werden die Studienergebnisse mit einer Studiendauer von mindestens 48 Wochen präsentiert. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Doravirin in einem Studiendesign, das die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend erfüllt. Aus Sicht von MSD ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gerechtfertigt, was wir im Folgenden gerne zusammenfassend begründen möchten.

Die Behandlung mit Doravirin, einem NNRTI der neuesten, zweiten Generation kann sowohl als Monosubstanz in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als auch als Fixdosiskombination erfolgen. Da von einer lebenslangen Einnahme der antiretroviralen Therapie ausgegangen werden muss, sind die Vermeidung von behandlungsbedingten Toxizitäten und somit die Erhöhung der Therapieadhärenz für jugendliche Patienten von besonderem Interesse. Genau diese Ansprüche kann Doravirin erfüllen. Das positive Sicherheitsprofil von Doravirin konnte bereits bei erwachsenen Patienten mit HIV gezeigt und nun in der pädiatrischen Patientenpopulation bestätigt werden. Doravirin als Monosubstanz ermöglicht dem Patienten und dem behandelnden Arzt eine individuell zugeschnittene freie Kombination mit anderen Wirkstoffen, um so ein bestverträgliches, patientenindividuelles Therapieschema zusammenzustellen. Auch die Fixdosiskombination mit nur einer Tablette pro Tag trägt maßgeblich zu einer höheren Therapieadhärenz der jungen Patienten und schließlich zu einem stabileren Behandlungserfolg bei. Außerdem führt Doravirin im Gegensatz zu einigen anderen antiretroviralen Therapien nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten eingenommen werden. Ferner kann Doravirin unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Der in der Studie IMPAACT 2014 in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht somit einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns aus Sicht von MSD nicht quantifiziert werden kann.

Insgesamt stellt Doravirin sowohl als Monosubstanz als auch als Fixdosiskombination eine hochwirksame und sehr gut verträgliche weitere Therapieoption für Jugendliche dar.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Nun freuen wir uns auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hecker, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Dr. Bickel. Herr Bickel, Sie haben in Ihrer Stellungnahme unter anderem darauf hingewiesen, dass Sie eine sehr gute Verträglichkeit sowohl der Monosubstanz wie auch der Kombination sehen. Vor diesem Hintergrund würde mich interessieren, Bezug nehmend auf Ihre Stellungnahme, in der Sie auf die österreichische Leitlinie verweisen, wie Sie in der Versorgungspraxis den Stellenwert von Doravirin als Monosubstanz oder in der Fixkombination zur Behandlung der HIV-Infektion von Jugendlichen einschätzen. Sie haben auch ausgeführt, dass wir die Nichtunterlegenheit in der Studie sehen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass es angesichts der sehr guten Therapieregime schwer ist, noch Verbesserungen zu zeigen. Vor diesem Hintergrund ist es spannend, wie Sie das aus der Praxis konkret sehen. Herr Bickel, bitte.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Sehr gerne. – Vielen Dank, dass wir überhaupt Stellung dazu nehmen dürfen. Das machen wir sehr gerne. Wir haben zu Doravirin in der Erwachsenenmedizin an zwei Zulassungsstudien teilgenommen und haben recht viele Patienten eingeschlossen, weil die NNRTIs seit über 20 Jahren in der HIV-Medizin ein wichtiger Bestandteil sind. Was das Medikament attraktiv macht, ist, dass es trotz eines vorherigen Versagens bei früheren Substanzen aus dieser Substanzklasse eine fast vollständige Wirksamkeit hat, auch, dass es nur einmal am Tag genommen werden muss. Die Verträglichkeit ist prima. Wir selber hatten nur wenige Studienabbrecher in der Erwachsenenstudie. Die gibt es schon. Wir hatten einen mit einem beginnenden Leberversagen. So etwas gibt es natürlich. Aber das ist völlig unproblematisch. Das gibt es bei allen anderen Medikamenten auch. Der hat gestoppt, danach ist es reversibel. Das ist alles kein Drama.

Die Verträglichkeit ist super. Es ist toll, dass die Monosubstanz verfügbar ist. Das gilt nicht für alle Medikamente. Das Biktarvy, das eine Kombination aus drei Medikamenten ist, gibt es nicht als Einzelsubstanzen, was ein echtes Problem ist; das ist eine Einschränkung in der therapeutischen Möglichkeit. Das Doravirin gibt es sowohl als Pifeltro, als Einzelsubstanz – Sie müssen sie natürlich mit mindestens zwei anderen Wirkstoffen kombinieren – oder als Delstrigo; das ist eine fixe Dosiskombination, wo Sie nur eine Pille geben müssen. Das ist für Jugendliche sehr attraktiv, weil es einfach ist.

Für uns ist das Medikament wichtig. Es ist sicher nicht das wichtigste HIV-Medikament; auch das muss man ganz klar sagen. In der Erwachsenenmedizin, wenn keine Schwangerschaft mehr erwartet wird, spielen die Integrasehemmer eine große Rolle. In der Erwachsenenmedizin dürfte das einen Anteil an den Therapien von 15 bis maximal 20 Prozent haben; es ist also kein unwichtiger Player. Ich habe in meiner Praxis nur zwei unter 18-Jährige, die das Medikament bekommen. Die sind im Prinzip wie Erwachsene zu sehen, die sind nach der Pubertät. Da gibt es keine größeren Probleme. Ich finde erwähnenswert – das hatten wir bei der Anhörung zu Dolutegravir bei den Kindern – therapienaive Kinder gibt es eigentlich nicht. Das Medikament ist ab 12 Jahre zugelassen. Die Kinder haben mindestens schon mehrere Jahre Behandlung, oder sie haben die Behandlung von der Mutter mitbekommen. Wir sehen jetzt HIV-infizierte Kinder aus der Ukraine, die auch schon eine lange Behandlung haben, und von unseren Migranten aus Afrika. Für die ist es besonders interessant, weil die Nevirapin – das ist der älteste NNRTI – erhalten haben. Wenn es da zu einem Therapieversagen gekommen ist, besteht eine Resistenz, was für Doravirin kein Problem wäre. Sie können es trotzdem einsetzen.

Für uns ist der Stellenwert hoch, das Medikament ist gut verträglich, einfach zu geben, frei kombinierbar. Es gibt Wechselwirkungen, die sind aber überschaubar. Damit können wir umgehen. Keine der Substanzen ist nebenwirkungsfrei. Das ist auch klar. Aber es ist kein wesentlicher Unterschied zu den anderen auffällig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bickel. – Ich schaue in die Runde: Patientenvertretung, Bänke, gibt es Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an Sie, Herr Dr. Bickel. Vielleicht könnten Sie etwas zur Bestimmung der zVT sagen, die der G-BA bei den therapienaiven Patienten vorgenommen hat – das konnten Sie der Nutzenbewertung entnehmen –, ob das der Versorgungspraxis entspricht. Das ist der deutsch-österreichischen Leitlinie entnommen.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Frau Bickel: Die zVT für die Therapienaiven, die der G-BA bestimmt hat. Bei den Therapieerfahrenen ist es so, dass es der Wechsel der Therapie ist. Mir geht es um die Therapienaiven. – Vielen Dank.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Die allermeisten Kinder sind therapieerfahren. In dem Dossier waren es lediglich zwei therapienaive Kinder. Da muss man die Frage stellen: Was heißt therapienaiv? Die Mütter sind in der Schwangerschaft meistens therapiert worden. Die Infektion bei der Geburt ist der häufigste Infektionsmodus bei den Adoleszenten und Jugendlichen. Richtig therapienaive Jugendliche gibt es gar nicht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapieerfahrenen gibt es nicht. Man stellt zusammen, was geht, und das funktioniert. Sie haben bei den Vergleichstherapien immer das Problem mit den Dosierungen der Medikamente, auch mit dem Handling, der Tablettenanzahl. Das alles spielt eine Rolle. Es sieht in den Leitlinien schön aus. Aber Sie müssen die Therapie dem Jugendlichen zuführen. Im Prinzip ist es okay.

Man braucht gar nicht lange herumzureden. Die Studie ist klein. Auch das hatten wir beim letzten Mal beim Dolutegravir besprochen. Es war eine Studie mit 400 Adoleszenten. So et-

was wird es in Deutschland und in Europa nicht geben. Das ist die Realität. Wir reden von einer Handvoll Kinder. Um die müssen wir uns kümmern, und das so gut, wie es geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Frau Bickel, okay? Dann Herr Dr. Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann: Vielen Dank. – Herr Dr. Bickel, ich habe noch eine Frage zu diesem Themenkomplex. Die Frage nach der zVT ist sicher theoretisch, wie Sie dargestellt haben. Wie würden Sie es einschätzen, wenn als zVT auch Rilpivirin genannt worden wäre? Das ist in der deutsch-österreichischen Leitlinie nicht primär angegeben. Es ist ein NNRTI. Gehen Sie davon aus, dass die Patienten, die das Doravirin bekommen, aufgrund der Resistenzsituation für eine Therapie mit Rilpivirin per se nicht infrage kommen?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Das ist schwierig, möglicherweise schon, das hängt von der Resistenzanalyse ab. Schauen wir uns die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Kurz gefasst gibt es für mich keine wirklich gute Definition. Es hängt von der Vorgeschichte ab, es hängt von der Therapievorgeschichte ab, aber nicht nur, sondern auch, wie das Ansprechen auf die Therapie war. Es hängt davon ab, welche Therapie die Mutter in der Schwangerschaft bekommen hat. Gibt es überhaupt eine Resistenztestung? Der Vergleich Rilpivirin/Doravirin ist relativ einfach gemacht. Das Rilpivirin ist sehr gut verträglich, ganz klar. Ob es besser verträglich ist, weiß ich nicht. Die Unterschiede sind so marginal, die werden Sie nicht herausarbeiten können. Es hat den Nachteil, dass es mit der Mahlzeit genommen werden muss. Und es hat eine deutlich niedrigere Resistenzbarriere als das Doravirin. Ich schätze das Doravirin als potenter ein. Insbesondere wenn es zu einem Therapieversagen mit dem Rilpivirin kommt, wird in den allermeisten Fällen – nicht in allen – Doravirin noch wirksam sein. So wäre meine Einschätzung. Theoretisch können Sie selbstverständlich zum Beispiel einen therapienaiven Adoleszenten oder einen Jugendlichen ohne Resistenz, selbst wenn er eine Vorgeschichte hat, mit Rilpivirin behandeln. Das ist möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Herr Bartmann, ist Ihre Frage beantwortet? Danke schön. Weitere Fragen? – Keine mehr. Herr Dr. Bickel hat sich gemeldet. Bitte sehr.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Vorhin habe ich gesagt, dass wir einen Patienten bei Doravirin wegen Leberversagen aus der Studie herausgenommen haben. Ich muss mich korrigieren. Es war kein Leberversagen, es war ein Leberwertanstieg. Das habe ich falsch formuliert. Es ist ein großer Unterschied. Es tut mir sehr leid. Es war kein Leberversagen. Er hatte eine Leberwerterhöhung. Wir mussten ihn herausnehmen. Er wollte nicht aus der Studie heraus, aber wir mussten ihn herausnehmen. Es war jedoch kein Leberversagen. Ich habe mich vorhin falsch ausgedrückt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mich hat es gewundert, als Sie gesagt haben: Er hatte Leberversagen, dann haben wir ihn herausgenommen, und dann war es wieder okay. Ich habe gedacht: So einfach ist das?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Der Hintergrund ist, dass ich in Vorbereitung überlegt habe: Was kann ich zu den anderen NNRTIs erzählen? Da ist vor allem das Nevirapin. Das Nevirapin von Boehringer Ingelheim, das eines der ersten wirksamen HIV-Medikamente überhaupt war, hatte das Problem, dass es Leberversagen machen konnte. Das haben wir damals auch gesehen. Aber das war in der Tat reversibel. – Es tut mir leid. Es war lediglich eine Leberwerterhöhung, Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann haben wir das im Protokoll richtiggestellt. – Nun erhält der pU, wenn er möchte, die Gelegenheit zu einem Schlusswort. Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Wir bedanken uns für diese kurze, aber dennoch interessante Diskussion. Es ist erfreulich, dass die Bedeutung von verschiedenen Therapieoptionen im klinischen Alltag und der hohe Stellenwert der Sicherheit der Arzneimittel für Jugendliche in die Diskus-

sion eingingen. Man kann, glaube ich, zu Recht sagen, dass Doravirin sowohl als Monosubstanz als auch in der Fixdosiskombination für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1-Infektion eine wichtige Therapieoption dargestellt, da sie – erstens – hochwirksam und – zweitens – sehr gut verträglich ist. Auch wenn es schwierig ist, Studien bei Kindern und Jugendlichen durchzuführen, die den Anforderungen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung genügen, da zum Glück in Deutschland nicht so viele Kinder erkranken, stehen wir als MSD zu unserer ethischen Verantwortung gegenüber diesen jungen Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank, Herr Bickel, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben! Herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens! Wir werden bei unserer Entscheidungsfindung berücksichtigen, was hier besprochen wurde. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 15:21 Uhr