

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoffkombination Emtrici-  
tabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (nAWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Mai 2014  
von 13.50 Uhr bis 14.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld  
Herr Kandlbinder  
Herr Nowotsch  
Herr Dr. Schuster

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

Herr Dr. Mahlich  
Frau Ranneberg

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

Herr Dr. Walli  
Frau Thoma

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Schwarz  
Herr Fischer

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

Frau Dr. Becker  
Frau Dr. Imhoff

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

Frau Schmidt  
Frau Dr. Heymann

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

Herr Nouvertné  
Frau Dr. Meier

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

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

Herr Prof. Dr. Behrens

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

Herr Dr. Dintsios  
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 13.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Fortsetzung der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung. Wir sind 20 Minuten hinter der Zeit, was nicht an Ihnen lag, sondern an uns; denn wir hatten heute Vormittag schon mehrere Anhörungen, die sich alle ein bisschen länger hingezogen haben, als es ursprünglich geplant war. Wir unternehmen gemeinhin den Versuch, keinem Stellungnehmer das Wort abzuschneiden, sondern die Dinge zu diskutieren.

Wir beschäftigen uns heute auf der Basis einer Dossierbewertung des IQWiG vom 28.03.2014 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens innerhalb der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit dem Arzneimittel Eviplera®. Die Dossierbewertung des IQWiG besagt, dass auf der Basis des vorliegenden Dossiers ein Zusatznutzen nicht belegt sei, weil zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht umgesetzt sei und zum anderen auch die zugrundeliegende Studiendauer nicht ausreichend sei.

Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung, die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegt worden sind: zum einen von Gilead Sciences GmbH – das ist der pharmazeutische Unternehmer des zu bewertenden Arzneimittels –, von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, von Boehringer Ingelheim, von Bristol-Myers Squibb, von Janssen-Cilag, von ViiV Healthcare GmbH, von MSD Sharp & Dohme GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Wir haben heute – ich muss sie der guten Ordnung halber hier auch aufrufen – eine Reihe von Personen, die an der mündlichen Anhörung teilnehmen. Das sind Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder, Herr Nowotsch und Herr Dr. Schuster von Gilead, Herr Dr. Mahlich und Frau Ranneberg von Janssen, Herr Dr. Walli und Frau Thoma von ViiV, von AbbVie Deutschland Frau Dr. Schwarz und Herr Fischer, von MSD Frau Dr. Becker und Frau Dr. Imhoff, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter Herr Dr. Christensen, von Boehringer Frau Schmidt und Frau Dr. Heymann, von Bristol Herr Nouvertné und Frau Dr. Meier, dann Herr Professor Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft sowie Herr Dr. Dintsios und Frau Orben vom vfa. – Herzlich willkommen!

Ich weise der guten Ordnung halber darauf hin, dass wir Protokoll führen. Deshalb immer Namen, Institution, Unternehmen etc. pp. nennen. Wir haben es hier im Kern mit der Frage zu tun – das wird auch das Kernproblem sein, das wir in der Anhörung heute diskutieren –, dass der G-BA gefordert hat, dass der Therapiewechsel nach Vorbehandlung bei Resistenzen oder Nebenwirkungen zu erfolgen habe. Die Studie, die so genannte Wechselstudie, umfasst aber, auch nach dem, was das IQWiG festgestellt hat, ca. 80 Prozent Patienten, bei denen es weniger auf Resistenzen oder Nebenwirkungen ankam, sondern die eine „Vereinfachung der Therapie“ gewünscht haben, die also ein One-Pill-Regime haben wollten. Da stellt sich die Frage, ob eine solche Ein-Pillen-Therapie einen Zusatznutzen im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung und des SGB V darstellt. Das ist die erste Fragestellung, die diskutiert werden muss.

Dann ist die Frage, ob die Studiendauer von 24 Wochen ausreichend ist oder nicht. Die EMA hat ja an einer Stelle ausgeführt: „usually ... 2 years“. Vor diesem Hintergrund sagte das IQWiG: Die Studiendauer von 24 Wochen ist weit entfernt von den 2 Jahren, also zu kurz.

Das nur, ohne irgendetwas vorwegzunehmen. Ich habe damit nur die beiden Punkte genannt, die wir hier vertieft diskutieren sollten und diskutieren müssen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben wollen, aus seiner Sicht zu den Kernpunkten Stellung zu nehmen. Dann können wir in eine muntere Diskussion eintreten. Wer möchte beginnen? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Wir sind froh, dass wir heute wieder einmal über HIV sprechen dürfen. Wir glauben, dass das sehr wichtig ist. Es gibt hier immer noch einen sehr hohen therapeutischen Bedarf. Das liegt daran, dass die HIV-Infektion eine chronische Erkrankung ist, die lebenslang behandelt werden muss und die dem Patienten sehr viel abverlangt, insbesondere eine extrem hohe Therapietreue. Deshalb ist es sehr wichtig, dass wir für Patienten immer wieder neue Therapien erstellen, die besser wirksam und besser verträglich sind. Deshalb sind wir auch froh, dass wir heute wieder über Eviplera® reden dürfen; wir haben nämlich das große Glück, so eine neue Therapie zur Verfügung stellen zu können. Wichtig ist in der HIV-Therapie, dass wir den Patienten lebenslang optimal versorgen können. Genau das ist heute unser Thema hier.

Wir haben Eviplera® erstmals vor mehr als zwei Jahren für nichtvorbehandelte Patienten in den Markt eingeführt. Auf Basis der damals vorgelegten Daten hatte der G-BA einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen erteilt. Beleg heißt an dieser Stelle, dass der Zusatznutzen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit auch beim Patienten eintritt. Wir haben mittlerweile 4.000 Patienten auf dieser Therapie, und die Erfahrung aus der klinischen Praxis bestätigt die damaligen Daten, die damals festgestellte Verträglichkeit. Das Präparat wird sehr gut von den Patienten angenommen. Seit November ist Eviplera® nun auch für die vorbehandelten Patienten zugelassen und zeichnet sich auch in dieser Population in der klinischen Praxis durch exzellente Verträglichkeit aus.

Heute sind wir hier, weil wir im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie bei den vorbehandelten Patienten formale Herausforderungen haben. Warum ist das so? Das IQWiG kommt im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für Eviplera® für die vorbehandelten Patienten nicht belegt sei. Begründet wird es eben gerade nicht mit dem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Eviplera®, sondern mit der fehlenden Umsetzung der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der von uns vorgelegten Zulassungsstudie.

Ich möchte daher an dieser Stelle auf die zweckmäßige Vergleichstherapie der vorbehandelten Patienten eingehen. Auf Basis der vom G-BA erstellten Evidenzanalyse wurde festgestellt, dass die Nennung einer einzigen definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards hier nicht ableitbar ist. Vorbehandelte Patienten lassen sich nicht typisieren. Das heißt, man kann keine Patientencluster finden, die man dann jeweils mit einem bestimmten Therapieregime optimal behandeln könnte. Entsprechend wurde also für diese vorbehandelten Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt – ich zitiere–:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Diese Therapie umfasst also alle möglichen Therapieoptionen, die bei einer Umstellung individualisiert eingesetzt werden oder eingesetzt werden könnten.

Auf den Punkt gebracht kann man sagen, dass eine Studie, die eine solche zVT abbilden würde, zwar theoretisch möglich, aber gleichzeitig sehr problematisch wäre. Denn aus allen theoretisch möglichen

Optionen genau die Option für den einen Patienten richtig auszuwählen, macht eine Verblindung und eine Randomisierung praktisch unmöglich und senkt somit logischerweise den Evidenzgrad einer solchen Studie. Wenn wir das tun würden, würden wir letztlich andere formale Kritikpunkte aufmachen, die dann wiederum diskutiert werden müssten.

Insofern stellen sich für uns heute drei wesentliche Fragen, die wir gerne jetzt differenziert darstellen wollen. Die erste ist: Wie ist eine individualisierte Therapie, also diese zweckmäßige Vergleichstherapie, grundsätzlich in einer Studie abbildbar? Zweitens: Wurde dies in der hier vorgelegten Studie für Eviplera® erreicht? Und drittens – das ist dann auch die wichtigste Frage –: Wie kann der Zusatznutzen von Eviplera® in diesem Zusammenhang bewertet werden?

Für nähere Erläuterungen zu diesen Aspekten würde ich jetzt gerne an Frau Dransfeld weitergeben, die uns hier, wie Sie es schon aus früheren Anhörungen kennen, differenziert den Sachverhalt darstellen wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Danke schön. – Ich möchte zunächst mit der Fragestellung der grundsätzlichen Abbildbarkeit der Therapie beginnen. In der von uns vorgelegten Studie 0106 wurden Patienten, die unter einer Dreifachtherapie mit einem Backbone und einem geboosterten Proteasehemmer behandelt waren, entweder auf Eviplera®, also die Prüfmedikation, oder die Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert. Das Studiendesign orientiert sich dabei an der primär klinisch relevanten Fragestellung, die man hat, wenn man Patienten aufgrund von Nebenwirkungen beispielsweise umstellt, nämlich: Funktioniert die neue Therapie, auf die ich umstelle, virologisch genauso gut wie die alte, oder geht man mit der neuen Therapie irgendein virologisches Risiko ein? Grundsätzlich ist ein solches Studiendesign im Hinblick auf klinische Studien bei supprimierten Patienten absolut üblich und auch von den Zulassungsbehörden gefordert.

Die vom IQWiG geforderte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie würde ein Studiendesign erfordern, in dem eine mit was auch immer vorbehandelte Population auf entweder die Prüfmedikation oder auf irgendeine andere frei wählbare, nämlich die individuelle antiretrovirale Therapie umgestellt wird. Das klingt zunächst machbar, wirft in der tatsächlichen Umsetzung jedoch Probleme auf. Wenn eine Therapie aufgrund von Vortherapie, Umstellungsindikation und natürlich zusätzlich zu berücksichtigenden patientenspezifischen Faktoren individualisiert wird, schließt das eine Randomisierung im Grunde aus. Ganz konkret: Wenn ein bestimmter Patient unter Beachtung aller dieser Faktoren beispielsweise auf Eviplera® eingestellt werden müsste, aber in den Arm der Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert oder eben in dem Fall in den Vergleichsarm randomisiert wird, dann erhält dieser Patient damit nicht mehr die tatsächlich individualisierte Therapie. Umgekehrt würde auch ein Patient, der auf irgendein Regime x eingestellt werden müsste, aber in den Eviplera®-Arm randomisiert werden würde, nicht mehr wirklich die individualisierte Therapie erhalten. In beiden Fällen ist die Wahrscheinlichkeit gegeben, dass die Behandlung dieses Patienten zu einem schlechteren Ergebnis führen könnte.

Bei einer wirklichen Individualisierung der Therapie müsste eigentlich eine Umstellung auf ein immer komplett frei wählbares individuelles Regime möglich sein. Das wäre zwar bei der Randomisierung in den individualisierten Arm bedingt gegeben, nicht jedoch bei der Randomisierung auf die Prüfmedikation. Jetzt könnte man die Randomisierung außen vor lassen; eine nicht randomisierte, individuell zielgerichtete Zuordnung in einen Studienarm wiederum würde jedoch immer ein Challenging Bias beinhalten. Das heißt, dass sich ganz bestimmte Populationen mit bestimmten Kriterien in einem Arm sammeln würden, was die Vergleichbarkeit der beiden Arme infrage stellen und zu einem bestimmten

Verzerrungspotenzial führen würde. Und schließlich wäre die Verblindung einer solchen Studie nicht möglich.

Zusammengefasst lässt sich die individuelle antiretrovirale Therapie also über eine Studie abbilden, in der vorbehandelte Patienten entweder auf die Prüfmedikation oder irgendeine andere frei wählbare Therapie umgestellt werden. Die Evidenz einer solchen Studie wäre durch die fehlende Verblindung, gegebenenfalls fehlende Randomisierung entsprechend limitiert. Das heißt, selbst wenn man die Punkte, die in der Nutzenbewertung kritisiert worden sind, ausräumen würde, würde man andere formal und methodisch kritisierbare Aspekte schaffen. Wissenschaftlich zulassungstechnisch gesehen ist eine solche Studie als wenig relevant einzuschätzen. Dementsprechend bewegt sich die europäische Zulassungsbehörde auch diametral entgegengesetzt.

Solche Studien wie die, die wir hier gerade diskutieren, sind für die europäische Zulassungsbehörde heute überhaupt gar nicht mehr notwendig. Die europäische Zulassungsbehörde lässt antiretrovirale Substanzen mittlerweile auf Basis des Resistenzstatus zu und nicht mehr auf Basis des Behandlungsstatus. Das heißt, die europäische Zulassung für antiretrovirale Substanzen erfolgt immer gleich für alle Patienten. Wir haben das in der jüngsten Vergangenheit bei allen Substanzen, die zugelassen wurden, gesehen, egal ob nichtvorbehandelt oder vorbehandelt, und zwar unabhängig davon, wofür tatsächlich Daten vorliegen. Die EMA tut das auf Basis einer wissenschaftlich absolut gerechtfertigten Übertragung von Daten von einer Population auf die nächste.

Nun ganz kurz zum zweiten Punkt, nämlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der hier vorliegenden Studie. Wir sind sehr wohl der Überzeugung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie hier adäquat abgebildet wurde. Allerdings – das haben wir im Dossier bereits ausführlich dargelegt – ist die hier vorgelegte Zulassungsstudie sicherlich alles andere als optimal; denn aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials lassen sich die Nebenwirkungen schlichtweg nicht valide beurteilen. Hinzu kommt, wie bereits angesprochen, die kurze Studiendauer. Auch das haben wir im Dossier sehr klar ausgeführt.

Was aus dieser Studie bleibt, ist in jedem Fall die Antwort auf die primäre Fragestellung der Studie, nämlich die gute virologische Wirksamkeit, und zum Zweiten sehr positive Patient-reported Outcomes im Hinblick auf Nebenwirkungen, Befindlichkeit und Therapiezufriedenheit. Entsprechend des Evidenzgrades dieser Studie haben wir hier – das tun wir heute noch – einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich hätte gleich zum ersten Punkt eine Frage. Sie haben gesagt, eine Umsetzung der zVT wäre nicht möglich gewesen. So wie ich das letztendlich verstanden habe, sind alle Patienten mit Wechselwunsch in die Studie eingeschlossen worden. Warum ist es jetzt nicht möglich, praktisch grundsätzlich zu randomisieren in Patienten, die Eviplera<sup>®</sup> kriegen, und andere, die eine patientenindividuelle Therapie bekommen? Das heißt Randomisierung auf diese zwei Gruppen, und die Gesamtgruppe der Nicht-Eviplera<sup>®</sup>-Patienten ist die patientenindividuelle Therapie. Doppelblind geht nicht – haben Sie eh nicht gemacht –, aber randomisiert wäre doch gegangen. Das Einzige, was aus dem Arm der patientenindividuellen Therapie auszuschließen wäre, wäre eben nur Eviplera<sup>®</sup>; alles andere wäre möglich gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie darauf antworten? – Frau Dransfeld, bitte.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Im Grunde kann ich mich da nur wiederholen. Sie haben einen Patienten, der eine Umstellungsindikation hat, der eine Vortherapie hat. Wenn Sie für diesen Patienten eine Therapie auswählen, der Patient aber in den anderen Arm randomisiert wird – nehmen wir an, Eviplera® wäre die bestmögliche Therapie gewesen und der Patient wird in den anderen Arm randomisiert, oder irgendeine andere Therapie wäre bestmöglich gewesen und er wird auf Eviplera® randomisiert –, dann haben Sie in dem Moment nicht mehr die tatsächliche individualisierte Therapie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Das verstehe ich immer noch nicht ganz. Wir haben ja grundsätzlich bei jeder Prüfintervention die Prüfmedikation; die wird ja geprüft. Und das ist einfach die beste Therapie; das ist der eine Arm. Aber der andere Arm, wie gesagt, besteht dann aus diesen drei wählbaren patientenindividuellen Therapien. Beide wollen ja wechseln. Dadurch muss ich natürlich in dem Interventionsarm logischerweise nur die Intervention prüfen. Da sehe ich also das Argument, dass die andere Therapien nicht wählen könnten, jetzt nicht gegeben, weil Sie ja die Prüfintervention haben. Für die andere Gruppe ist, wie gesagt, nur Eviplera® nicht wählbar.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Ich glaube, der Knackpunkt liegt wirklich in der individualisierten Therapie, was bedeutet: Das ist die bestmögliche Therapie für den Patienten. Insofern muss diese Therapie unserer Auffassung nach frei wählbar sein für alle. Das ist bei einer Randomisierung nicht mehr gegeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Also, meinen Horizont übersteigt das. Wir wollen ja hier die Wirksamkeit des in Rede stehenden Produktes mit anderen vergleichen. Das setzt für die Bewertungen voraus, dass wir zunächst einmal einen Vergleich anstellen können. Wenn Sie sagen, man muss die bestmögliche Therapieoption wählen, nehmen Sie im Prinzip das Ergebnis einer Nutzenbewertung vorweg und unterstellen: Für eine bestimmte Gruppe von Patienten ist unser Produkt die bestwirksame Therapie; insofern kann sich das in vielen Fällen nicht mehr dem Vergleich mit anderen stellen. – Das würde aber faktisch zu dem Ergebnis führen, dass wir hier zVTs festsetzen, welche auch immer wir wollten, aber dann eben im Hardcore-Fall niemand mehr in den Vergleichsarm reinkäme, weil man sagen würde: Es muss ja immer die bestmögliche Therapie gewählt werden. Aber darauf werden wir sicher noch kommen. – Herr Kaiser, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Die Hypothese der Nutzenbewertung oder das, was man untersuchen möchte, und das, was auch ich ganz im Gegensatz zu Ihnen als primär klinisch relevante Fragestellung bezeichnen würde, ist, ob eine Welt mit diesem neuen Arzneimittel versus eine Welt ohne dieses neue Arzneimittel eigentlich eine Verbesserung darstellt. Das können Sie machen, indem Sie Patienten, bei denen aus welchem Grund auch immer ein Wechselwunsch oder eine Wechselnotwendigkeit besteht, zu einer Intervention neue Welt, also mit dem neuen Arzneimittel, versus alte Welt, in der ich das neue Arzneimittel nicht habe und die anderen Therapieoptionen anwenden kann, zuordnen. Das ist also die primär klinisch relevante Fragestellung. Unabhängig davon, ob die Zulassung das als primär relevant ansieht, aber das ist die primär klinisch relevante Fragestellung.

Das, was Sie da machen können, ist, dass Sie die Zuordnung, was denn eigentlich die individuell optimale Therapie unter Berücksichtigung der alten Welt ist, vor der Randomisierung festlegen. Das ist übrigens auch keine Neuigkeit. Das gibt es sowohl in diesem Therapiegebiet als auch in anderen Therapiegebieten, und auch der G-BA hat zu einer solchen Fragestellung schon Beschlüsse getroffen und Studien akzeptiert, wo das genau so gemacht worden ist: Vor der Randomisierung individuell

überlegen, was die beste Therapie unter der aktuellen Situation ist, dann die Randomisierung durchführen und dann vergleichen.

Das Argument, dass Sie da möglicherweise Probleme mit der Verblindung haben, ist richtig, aber nicht mit der Randomisierung. Und die Studie, die Sie durchgeführt haben, ist eine offene Studie. Das Argument, das könne ja nicht verblindet sein, ist also überhaupt kein Argument hier in diesem Zusammenhang.

Deswegen ist es für mich nach wie vor auch mit Ihren Argumenten überhaupt nicht nachvollziehbar, warum Sie in dieser Studie, anstatt die Patienten zwanghaft einfach fortzuführen in der Therapie, obwohl ein Wechselwunsch geäußert wurde, nicht einen Zwischenschritt zwischengeschaltet haben, was andere pharmazeutische Unternehmer in anderen Studien durchaus schon gemacht haben, und gefragt haben: Was ist denn für dich, Patient, die individuell optimale Therapie? Kommst du in die Vergleichsgruppe, wirst du auf diese Therapie umgestellt; kommst du in Interventionsgruppe, wirst du auf die neue Therapie umgestellt. Also im Grunde genommen ein einfaches, logisches Konzept, was woanders schon angewandt wurde, hier aber leider nicht angewandt worden ist.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Ich glaube, da sind wir nicht überein. Wir haben hier tatsächlich einen Konflikt zu dem, was die europäische Zulassungsbehörde verlangt. Da ist die klinisch relevante Fragestellung wirklich die: Gibt es einen virologischen Unterschied zwischen dem neuen Präparat, einer Umstellung oder der Fortführung der bestehenden Therapie? In dem Moment muss der Vergleichsarm einfach die Fortführung der bestehenden Therapie beinhalten und nicht noch einen weiteren Wechsel, weil dann die Vergleichbarkeit dieser primär klinischen Fragestellung nicht mehr gegeben wäre.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht ist das genau die Frage, wie man diese Fragestellung benennt. Das, was Sie erwähnen, ist ja die Frage für die Zulassung. Die Zulassung hat auch in vielen anderen Anwendungsgebieten die Frage nach der Wirksamkeit; da wird eben nicht die Frage gestellt: Ist es besser als die zweckmäßige Vergleichstherapie? Sie haben hier in der Nutzenbewertung aber eine andere Fragestellung. Sie haben hier die Fragestellung: Ist die neue Therapie besser als die zweckmäßige Vergleichstherapie? Deswegen muss ich natürlich jede Studie an dieser Fragestellung messen und nicht daran, ob sie irgendeine andere Fragestellung untersucht.

Fragestellung der Nutzenbewertung ist also: Besser als zweckmäßige Vergleichstherapie? Meines Erachtens ist das auch die primär klinisch relevante, denn – überlegen Sie doch einmal – wenn die Patienten mit einem Wechselwunsch zum Arzt oder zur Ärztin kommen, dann wird ja nicht gesagt: Gut, wir können einmal etwas ausprobieren, eigentlich haben wir auch noch andere Therapieoptionen, aber machen wir mal 50:50, werfen wir eine Münze, und dann bekommst du einfach die Therapie weiter, obwohl eigentlich ein Wechsel angesagt wäre. – Das macht doch keinen Sinn, das ist doch nicht klinisch relevant.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ja, bitte schön, Herr Nowotsch.

**Herr Nowotsch (Gilead Sciences):** Herr Hecken, wenn Sie erlauben, würde ich gerne noch eine Ergänzung machen zu der Frage, die Herr Mayer eben hatte. Da sind wir von dem Punkt weggegangen, ohne dass er, wie ich glaube, abschließend geklärt war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte.



**Herr Nowotsch (Gilead Sciences):** Ich würde es gerne noch einmal ganz einfach formulieren. Ich glaube, der Hintergrund der individualisierten Therapie ist die Prämisse und die Hypothese, dass ein einziges Regime nicht für jeden Patienten das richtige sein kann. Das heißt, auch Eviplera® kann nicht den Anspruch haben, für jeden Patienten die richtige Therapie zu sein. Wenn Sie jetzt von einem Studiensetting ausgehen, wo Sie randomisieren und sozusagen die Patienten nehmen, die nicht Richtung Eviplera® randomisiert werden, ermöglichen Sie individualisierte Therapie – das heißt, ein Zurückgreifen auf eine theoretisch unendliche, in der Praxis sehr breit gefasste Therapieoption – und haben für jeden einzelnen dieser Patienten die individuell bestmögliche Variante ausgewählt. Für den auf Eviplera® aber randomisierten Patienten haben Sie unabhängig davon Eviplera® bestimmt. Das meinte Frau Dransfeld, als sie sagte, daraus kann ein Challenging Bias entstehen.

Sie hat das nicht dargestellt, um zu sagen, dass die Studie, über die wir jetzt hier sprechen, die perfekte Studie ist, sondern um darzustellen, welche Schwierigkeiten formaltechnischer Art man hat, wenn man versucht, sich der optimalen Studiensituation für eine individualisierte Therapie zu nähern. Wenn wir dies versucht hätten, hätten wir also weitere formale Schwierigkeiten entdeckt bzw. verursacht, die dann wahrscheinlich auch hier zu diskutieren gewesen wären. Es wäre also ein schwieriges, problematisches Unterfangen gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Noch einmal kurz zum Challenging Bias. Der ist jetzt natürlich auch in diesem Design genau umgekehrt vorhanden, indem Sie nämlich allen Patienten, die wechseln wollten, ermöglichen, Eviplera® zu kriegen, und damit einen Wechselwunsch befriedigt haben, während der Wechselwunsch aller anderen nicht befriedigt wird.

**Herr Nowotsch (Gilead Sciences):** Dem stimmen wir zu. Das ist so. Das war nicht vermeidbar. Das haben wir auch in dieser Situation nicht vermieden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** In einer anderen Situation hätten Sie für alle Patienten einen Wechselwunsch erfüllt. Das ist ein ganz wesentlicher Unterschied, und das wäre ein ganz wesentlicher Vorteil gewesen. Sie haben hier gerade der Hälfte der Patienten einen Wechselwunsch erfüllt.

Was mich interessiert, ist: Es ist gerade von Ihnen so pauschal gesagt worden, es gebe andere formale Probleme. Wie gesagt, es gibt Beispiele; es gibt Beispiele in diesem Indikationsgebiet, es gibt Beispiele in anderen Indikationsgebieten, es gibt Beispiele der Beschlussfassung des G-BA. Das ist auch nicht das einzige Therapiegebiet, wo die individuelle Optimierung Bestandteil der Formulierung des G-BA ist. Der G-BA macht sich also auch Gedanken dabei, sonst würde man ja sagen: Der G-BA formuliert oder legt mit dieser Festlegung bereits fest, dass man keine randomisierten Studien einschließt; das würde ja der AM-NutzenV widersprechen. Das macht also keinen Sinn und entspricht auch nicht der bisherigen Beschlussfassung des G-BA. Mich würde interessieren: Was genau meinen Sie denn mit formalen Problemen?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Grundsätzlich eines vorab geschickt: Dass diese Studie für eine Nutzenbewertung nicht optimal ist, bestreiten wir in keinsten Weise, also auf gar keinen Fall.

Zum Studiendesign, zum Thema primär klinisch relevante Fragestellung: Die europäische Leitlinie im Hinblick auf Switch-Studien virologisch supprimierter Patienten empfiehlt genau das, was passiert ist,

nämlich Patienten einzuschließen und in den Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie zu setzen. Das ist von der EMA empfohlenes Design.

Noch einmal: Für die Nutzenbewertung ist das sicherlich suboptimal, gar keine Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Noch einmal, weil die Frage, die ich gerade gestellt habe, nicht beantwortet worden ist: Welche formalen Probleme sehen Sie bei der Durchführung einer Studie, wie sie andere durchgeführt haben?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Die Problematik haben wir gerade dargelegt. Die Problematik bei dem Studiendesign, was Sie beschreiben, ist nämlich, tatsächlich Patienten von irgendetwas auf Eviplera® oder irgendetwas anderes umzustellen.

Noch einmal: Wir sind der Überzeugung, dass eine Randomisierung, also eine zielgerichtete Zuordnung bzw. eine randomisierte Zuordnung in irgendeinen Arm, tatsächlich zu einem Bias führen würde. Das sind die formalen Probleme, die wir ansprechen. Die Studie wäre grundsätzlich machbar, die Evidenz wäre aber limitiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, noch eine Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht zum Abschluss, weil die Frage nach wie vor nicht beantwortet ist. Sie haben in dieser Studie nichts anderes gemacht. Sie haben Patienten Eviplera® zugeordnet. Das würden Sie in einer anderen Studie selbstverständlich auch machen, weil Sie in einem Interventionsarm Eviplera® untersuchen müssen. Das ist doch genau die Hypothese, die Sie untersuchen. Ich habe bisher kein einziges Argument gehört, welches Problem – Sie selbst haben ja gesagt, es gäbe da andere formale Probleme – hier größer wäre als bei dem Studiendesign, das Sie haben, jetzt aber verbunden mit der Problematik, dass die Studie, die Sie durchgeführt haben, die Fragestellung nicht beantwortet.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Ein Aspekt: Randomisierung bedeutet doch für den behandelnden Arzt, dass er am Ende nicht weiß, in welchen Arm der Patient geht. Das heißt, wenn es ein Patient wäre, der optimal für das Eviplera®-Regime wäre, könnte er nicht ausschließen, dass dieser Patient bei der randomisierten Studie genau auf dieses Regime geht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser noch einmal eine letzte Nachfrage zu diesem Henne-Ei-Prinzip.

**Herr Dr. Kaiser:** Randomisierung bedeutet nicht, dass der Arzt nicht weiß, was der Patient bekommt – das ist Verblindung –,

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist Verblindung.

**Herr Dr. Kaiser:** – sondern Randomisierung heißt, dass der Arzt und das gesamte andere Studienpersonal nicht wissen, welche Therapie ausgewählt wird. Wenn die Therapie ausgewählt wurde und die Studie offen ist, dann wissen das selbstverständlich alle. Das ist in Ihrer Studie auch nicht anders; das ist auch eine offene Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Behrens, bitte.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Ich möchte, so wie wir in unserer Stellungnahme auch auf den Punkt hingewiesen haben, noch einmal betonen, dass einer der Wechselgründe in diesen Studien, zumindest angegeben von einem Großteil der Patienten, die Therapievereinfachung gewesen ist, also die einmalige tägliche Einnahme bzw. die Simplifizierung in eine Tablette täglich. Wenn man diesen Punkt genauso ernst nimmt bei dem Studiendesign, dann wäre zum damaligen Zeitpunkt nur ein anderer Kontrollarm, zum Beispiel Atripla<sup>®</sup>, möglich gewesen, von dem zu dem Zeitpunkt auch bestimmte Nachteile bekannt gewesen waren. Das hätte dann diese individualisierte Therapie noch einmal anders definiert und auch eingeschränkt. Es würde aber eben dem Wechselgrund aller Patienten noch einmal entsprechen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das waren diese berühmten 88 Prozent, die wegen der Therapievereinfachung gesagt haben: Wir wollen entsprechend umgestellt werden. – Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur kurz zur Ergänzung: Es ist richtig, dass ein Großteil der Patienten Therapievereinfachung als Grund angegeben hatte, allerdings generell Therapievereinfachung und nicht zwanghaft Vereinfachung auf ein Ein-Tabletten-Regime. Wie vereinfacht man in seinem Regime jetzt sein kann, hängt natürlich davon ab, wie das Ausgangsregime ist. Wenn Sie da also zu mehreren Zeitpunkten mit mehreren Einzeltabletten, insgesamt viele Tabletten, hantieren müssen, können Sie natürlich auch, ohne dass Sie ein Ein-Tabletten-Regime nehmen, eine Vereinfachung hinbekommen. Das ist also nicht die Voraussetzung dieser Studie gewesen, nur um das klarzustellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte zu der Fragestellung noch? – Dann würde ich gerne auf die Problematik 24 Wochen vs. 2 Jahre gehen. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben in Ihren Ausführungen ja viel von chronischer Erkrankung und langer Behandlung gesprochen. Nicht umsonst benötigt man ja auch eine längere Studiendauer. Ich will das gar nicht großartig weiter inhaltlich kommentieren, weil die Sachlage eigentlich klar ist. Ich will nur darauf hinweisen, dass sowohl in Ihren eigenen Dossiers zu diesem Thema als auch in dem konkreten Dossier zum Thema als auch in der Beschlussfassung des G-BA konsistent das als eine Grenze gesehen worden ist. Sie selbst sagen sogar in Ihrem Dossier, dass die Studie zu kurz ist, haben sogar als Einschlusskriterium „48 Wochen“ gewählt, schließen aber dann doch diese Studie ein. Da muss man sich natürlich fragen, warum Sie sie mal einschließen und mal nicht einschließen.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Erst einmal: 24 Wochen, ja, sind in der Tat zu kurz. Wir haben tatsächlich bei der Vorbereitung des Dossiers diskutiert, ob wir bei dem üblichen Einschlusskriterium „48 Wochen“ bleiben, was unsere eigene Zulassungsstudie, die zur Zulassung geführt hat, ausgeschlossen hätte. In dem Moment haben wir eine Ausnahme gemacht und das ganz klar dokumentiert. Wir haben das Einschlusskriterium hinsichtlich der Studiendauer allein deswegen auf 24 Wochen herabgesetzt, um diese Studie einschließen zu können und die Daten berichten zu können. Aber grundsätzlich sind wir uns in der Tat einig, was die Studiendauer angeht.

**Herr Dr. Kaiser:** Für mich bedeutet das, dass sich die Einschlusskriterien teilweise nicht an der Fragestellung, was sinnhaft ist, orientieren, sondern an dem, was da ist oder nicht da ist. Eigentlich sollte man natürlich das Datenmaterial einschließen, das auch die Fragestellung wirklich beantworten kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich da, ohne jetzt werten zu wollen, auch auf eine Schizophrenie an anderer Stelle hinweise. Die EMA macht die Guideline und sagt: „2 Jahre“, und spricht dann auf der Basis einer Zulassungsstudie, die 24 Wochen zugrunde legt, die Zulassung aus. Das muss man

einfach auch sehen, wenn wir jetzt Generaldiskussionen führen, damit die arme Frau Dransfeld nicht meint, sie müsse jetzt hier etwas vertreten, was völlig jenseits von Gut und Böse ist. Das war das, was mir bei der Vorbereitung aufgefallen ist. Wenn wir auf der einen Seite relativ dick- und fettgedruckt sagen: „Ich brauche 2 Jahre“, und dann so nach dem Motto „24 Wochen reichen schon“ sagen: „Wir gucken mal“, dann muss man auch diese Fragestellung einfach immer ein bisschen mit reflektieren. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Die EMA hat sich da tatsächlich etwas selber überholt, denn die neuen Guidelines, die gerade im Draft befindlich sind, gehen so weit, dass sie die Population supprimierter Patienten als solche überhaupt nicht mehr einzeln betrachten. Das heißt, es sind für derartige Patienten überhaupt gar keine Studien mehr notwendig. Daraus erklärt sich so ein bisschen die Sachlage. Bezugnehmend auf die alten Leitlinien Ja, aber wenn man sich den Draft ansieht, der sich, wie gesagt, jetzt gerade in der Finalisierung befindet, ist das alles konsistent.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Die Schizophrenie erklärt sich dadurch nicht so ganz. Denn die Draft-Guideline ist, was die Population betrifft – das ist völlig richtig –, da durchaus anders; aber die Draft-Guideline bezieht sich ebenfalls auf eine 48-Wochen-Studiendauer. Insofern ist diese Studiendauer-Schizophrenie der EMA durch den Verweis auf die neue Guideline überhaupt nicht aufgelöst. Das muss irgendetwas anderes gewesen sein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Dransfeld.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Entschuldigung, dass ich da noch einmal nachhake.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie ruhig. Das ist ja eine spannende Frage. Gestern Abend, als ich mich vorbereitet habe, habe ich dagesessen und mich auch gefragt: Wie geht man damit um? Wenn das IQWiG in absolut logischer Konsistenz sagt: „So, da haben wir die 2 Jahre und die 24 Wochen“, aber man zugleich sieht, dass der Seppel, der das eine Ding gemacht hat, auf der anderen Seite zugelassen hat verbunden mit dem Wunsch, möglichst viele Therapieoptionen im Bereich der HIV-Behandlung möglichst schnell in die Fläche zu bringen – das muss man ja sehen –, und die Evidenz so generiert wird, wie man sie braucht, dann stellt man sich schon die Frage, wie man mit so einer Anhörung heute umgeht. Deshalb bin ich an der Diskussion dieses Punktes sehr interessiert.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Okay. – Für die EMA wäre eine derartige Studie wie die, die wir diskutieren, überhaupt gar nicht mehr notwendig. Wir haben es am Beispiel von Stribild<sup>®</sup> gesehen, das wir vor einigen Monaten hier besprochen haben. Stribild<sup>®</sup> ist auf Basis von Studien zu nichtvorbehandelten Patienten für die gesamte Population zugelassen worden. Vermutlich hätte die EMA – ich darf so etwas flapsig formulieren – das auch zugelassen für die supprimierten Patienten, also für die vorbehandelten Patienten, wenn man freundlich gefragt hätte. Daraus erklärt sich, glaube ich, die Akzeptanz der 24 Wochen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich da noch einmal in Erinnerung rufen will, was Herr Kaiser eben gesagt hat. Die EMA untersucht, ob Wirkung da ist, wir hier müssen Zusatznutzen bewerten. Das ist gelegentlich etwas anderes. Wir haben es ja gemeinhin mit diversen Diskussionsbeiträgen zu tun, auch in allgemein öffentlichen Symposien, wo Zulassung und Nutzenbewertung gleichgesetzt werden. Das ist natürlich nicht der Fall. Wir müssen darüber hinaus natürlich fragen: Hat das Therapieregime, das Sie uns jetzt hier zur Prüfung vorlegen, gegenüber einer zVT einen Mehrwert, yes or

no? Und – ich hatte es eingangs angerissen –: Ist ein Ein-Tabletten-Regime ein Mehrwert in dem Sinne, wie Sie ihn beschreiben? Therapietreue ist ein ganz wichtiges Ziel – so hatte ich Sie eben verstanden –, und je einfacher es ist, therapietreu zu sein, umso höher wird dann auch die Rate sein. Das ist sicherlich alles hier auch entsprechend vorgetragen worden.

Ich habe jetzt Frau Teupen und dann Herrn Nowotsch.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage nicht zur Studiendauer, sondern noch einmal zu den Endpunkten. Sie hatten ja vorhin gesagt, dass der Nutzen Ihres Wirkstoffs vor allem in der Therapiezufriedenheit liegt. Sie haben das im Dossier auch subsumiert unter Lebensqualität. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der Studie anhand von zwei Tools erhoben worden. Das ist zum einen der HIV-Symptom-Index und ein Score bzw. eine Befragung zur Therapiezufriedenheit. Sowohl bei den Symptomen, also bei den Nebenwirkungen, als auch bei der Therapiezufriedenheit schneidet Eviplera® signifikant besser ab als die Vergleichstherapie in der Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Teupen? – Ja. Herr Nowotsch, bitte.

**Herr Nowotsch (Gilead Sciences):** Wir sind uns einig, dass die Aufgabe, die in der Nutzenbewertung liegt, eine andere ist als die, die die EMA hat. Wir haben, glaube ich, gesehen, dass die formalen Herausforderungen existieren. Es ist, glaube ich, wert festzuhalten, dass die EMA eine klare wissenschaftliche Rationale hat, warum sie Daten überträgt. Falls man akzeptiert, dass diese wissenschaftliche Rationale zugrunde liegt, dann haben wir auch die Möglichkeit, auf eine Nutzenfestlegung, die stattgefunden hat, zurückzugreifen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Haben Sie den Vorteil von einer Pille vs. mehrere Pillen aus den Lebensqualitätsfragebögen generiert oder haben Sie direkte Compliance-vergleichende Studien gemacht?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Nein, die gesundheitsbezogene Lebensqualität – das habe ich vielleicht gerade missverstanden – bezieht sich jetzt nicht spezifisch auf eine Tablette oder mehrere Tabletten, sondern das sind tatsächlich allgemeine Fragestellungen grundsätzlich zur Zufriedenheit mit der Therapie; die sind aber nicht spezifisch auf ein Ein-Tabletten-Regime gerichtet.

**Frau Dr. Nahnauer:** Spezielle Untersuchungen zur besseren Compliance haben Sie also nicht gemacht?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Es ist die Adhärenz erhoben worden – –

**Frau Dr. Nahnauer:** Oder Adhärenz, das kann ich auch sagen.

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Ja, es ist die Adhärenz erhoben worden; da zeigte sich kein Unterschied.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe noch einmal eine Nachfrage zu dem, Herr Nowotsch, was Sie gerade gesagt haben. Sie sagten: Wenn man eine bestimmte Übertragung – und ich vermute mal, Sie meinen von nichtvorbehandelten auf vorbehandelte Patienten – akzeptieren würde, also das, was die EMA sagt, dann hätte man hier eine Nutzenbewertung. Selbst wenn man das akzeptieren würde, dass sich Ergebnisse zwischen diesen Populationen übertragen lassen, haben Sie einen anderen Bewertungsmaßstab. Sie haben nämlich eine andere Vergleichstherapie.

Haben Sie denn bei nichtvorbehandelten Patienten vergleichende Studien mit einer individuell ausgewählten Therapie, die für den einzelnen Patienten optimal bestimmt worden ist? Wenn Sie das nicht haben, haben Sie ja gar kein Datenmaterial, um diese Fragestellung gegenüber einer individuell optimierten Therapie zu beantworten. Es geht ja nicht nur um die Population, es geht ja um alles in der Fragestellung.

**Herr Nowotsch (Gilead Sciences):** Das, was wir darstellen wollen, hängt halt an einer sehr komplexen formaltechnischen Herausforderung. Es ist einfacher, komplizierte Fragen zu stellen als einfache Antworten zu geben. Bei Widersprüchen dieser Art zu einer Lösung zu kommen, die einen Nutzen ableiten lässt, macht es manchmal vielleicht erforderlich, auch das Datenmaterial, das vorliegt, wissenschaftlich plausibel zu bewerten und dann zu einer Entscheidung zu kommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wir kommen da nicht mehr zusammen. Ich glaube, es führt nicht weiter, darüber noch länger zu diskutieren.

Weitere Fragen? – Weitere Anmerkungen anderer Stellungnehmer? – Wir haben hier eine Reihe von Stellungnehmern, die vielleicht noch etwas beitragen möchten. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich bin zwar kein Stellungnehmer, –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist mir klar.

**Herr Dr. Eyding:** – aber bei mir ist noch eine Frage aufgetaucht. Sie sagen, dass eine Verzerrung in der Studie vorliegt wegen der unerwünschten Ereignisse. Es gab ja nun doch 10 Prozent der Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse wechseln wollten. Wie haben Sie die unerwünschten Ereignisse in der Studie erhoben? Haben Sie die unerwünschten Ereignisse von Patienten, die den Wechselwunsch hatten, aber schon unerwünschte Ereignisse auf ihrer Ausgangstherapie hatten, abgezogen, oder haben Sie die erst in der Studie erfasst? Kann es also sein, dass es sozusagen auch einen Bias in die andere Richtung gibt, dass Sie sozusagen auch die unerwünschten Ereignisse der Patienten im SBR-Arm in der Studie erfasst haben, weil Sie schon wussten, dass diese UEs existieren, oder sind die sozusagen als Baseline-Werte in die Auswertung eingegangen?

**Frau Dransfeld (Gilead Sciences):** Es sind in der Studie nur die neu hinzugekommenen Nebenwirkungen entsprechend erfasst worden. Das heißt, diese Baseline-Werte, wie Sie sie bezeichnet haben, sind da nicht mit eingeflossen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das? – Danke schön. – Dann noch einmal eine ganz einfache Frage an Herrn Professor Behrens – Sie hatten sich ja eben auch schon einmal geäußert –: Ist es zum jetzigen Zeitpunkt möglich, eine Aussage zu treffen, wie Sie als Praktiker, der in diesem Bereich besondere Erfahrungen, besondere Expertise hat, den Stellenwert dieses Produktes in der künftigen Versorgung sehen, weil wir uns ja hier, sage ich einmal, auf sehr schwankendem Boden bewegen. Das IQWiG sagt: kein Zusatznutzen wegen der eben diskutierten Problematik. Der pU selber sagt: nur Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren. Das ist ja sehr, sehr schwankend. Ich habe eine

Zeit meines Lebens bei der Marine verbracht, und da ist das schon ziemlich stürmisch, wenn gesagt wird: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren. – Deshalb einfach so nach Ihrem Gefühl. Dass Sie jetzt hier nicht sagen können, das wird so und so laufen, evidenzbasiert, ist selbstverständlich; vielmehr nur, damit ich vielleicht einmal ein bisschen Gefühl für Ihre Einschätzungen in dem Bereich bekommen kann.

**Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):** Ich denke, wir haben versucht, in unserer Stellungnahme anzudeuten, dass wir prinzipiell Wechselstudien welchen Designs auch immer für problematisch halten. Eingeschränkt in einer generalisierbaren Auswertung oder Aussage werden Sie immer bestimmte Aussagen machen können und andere schwächen oder andere Fragestellungen ignorieren. Einige Stichwörter haben wir eben schon gehört: „Challenging Bias“, „Was ist eine Simplifizierung?“. Deswegen sind Wechselstudien für den Bereich HIV-Medizin informativ, da sie das Profil eines Medikamentes tatsächlich etwas besser beschreiben, aber nicht umfassend im Hinblick auf einen Zusatznutzen, wie er hier gesucht wird, tatsächlich adressieren können.

Das Gleiche gilt für die Therapiedauer in solchen Studien. Sie haben die Problematik angesprochen, und Sie werden gesehen haben, dass wir selbst als Fachgesellschaft ein wenig mit den Schultern zucken und sagen: Es wäre sinnvoller, dass das länger wäre; die Zulassungsberatungen geben uns aber gar keinen ganz nachvollziehbaren Spielraum dabei. Bei der Therapiedauer können wir als Fachgesellschaft nachvollziehen, dass bei fehlenden Resistenzen von gleicher Wirksamkeit der Medikamente ausgegangen wird.

Im alltäglichen Einsatz sehen wir sowohl bei therapienaiven – das ist ja hier nicht der Punkt –, aber eben auch seit der Zulassung für vorbehandelte Patienten durchaus eine große Akzeptanz und eine positive Zufriedenheit der Patienten, was natürlich jetzt auf geringen Zahlen und nur auf ersten Erfahrungen basiert; aber durchaus in Konsistenz zu den Ergebnissen aus dieser Studie zeigt sich eine gute Verträglichkeit. Für viele Patienten ist diese Therapieoption etwas, um die Tablettenzahl oder die Einnahmehäufigkeit zu reduzieren. Gerade bei den Patienten mit einem geboosterten PI gibt es so gut wie keine Alternative dazu.

Die Zulassungsbeschreibung der EMA ist ja sogar noch etwas restriktiver im Vergleich zu den Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden. Es muss nachgewiesen sein, dass keine Resistenzen gegen diese Medikamente oder sogar Medikamentenklassen vorliegen. In diesem Sinne gibt es bisher auch ein sehr gutes therapeutisches Ansprechen, zumindest soweit wir Einblick haben bzw. Rückinformationen aus den behandelnden Praxen und Zentren bekommen, die diese Patienten betreuen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Behrens. – Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, Herr Dr. Christensen, hatte sich im schriftlichen Stellungnahmeverfahren auch zu dieser Wechselproblematik sehr kritisch geäußert und, wenn ich das richtig gesehen habe, auch tendenziell eher in Richtung IQWiG argumentiert. Habe ich das richtig verinnerlicht, oder sehen Sie auch im Lichte der heutigen Anhörung Punkte, die Sie aus Ihrer Sicht noch einmal adressieren möchten?

**Herr Dr. Christensen (dagnä):** Im Grunde genommen sind die wesentlichen Punkte schon angesprochen worden. Wir sehen natürlich genauso die Problematik der kurzen Randomisierungsphase.

Letztendlich ist natürlich die Diskussion hier eine sehr formalistische. Darüber hinaus, um noch einmal an Professor Behrens anzuschließen, hört für uns eigentlich die Bewertung eines solchen Medikamentes nicht mit dem Ende einer klinischen Studie auf, sondern wir erwarten, dass sich eine solche

Substanz im weiteren Verlauf auch im Markt bewährt, also tatsächlich am Patienten bewährt. Wir überblicken ja jetzt schon eine längere Zeitspanne bei therapienaiven Patienten und zumindest ungefähr ein halbes Jahr bei Patienten, die die Behandlung gewechselt haben. Ich denke schon, dass das Medikament sich gut bewährt hat und für uns auch eine wesentliche Alternative ist als Kombinationspartner und eben als Single-Tablet-Regime, als komplette Kombination bei vorbehandelten Patienten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ergänzungen. – Weitere Fragen? – Stellungnehmer? – Alle wunschlos glücklich. Nur damit niemand sagen kann, er hätte jetzt hier als weiterer Stellungnehmer, der bislang das Wort noch nicht ergriffen hat, keine Möglichkeit gehabt, das noch einmal vorzutragen. – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Gelegenheit zu einem zusammenfassenden Schlusswort, zu einer Bewertung aus seiner Sicht geben, die im Prinzip eine Wiederholung auch der Einleitung sein könnte. – Wer möchte? Wer kann, wer darf oder wer stellt sich der Herausforderung? – Sie müssen nicht. Es würde jetzt nicht als mangelndes Interesse gewertet werden, wenn Sie sagen, der bisherige Verlauf der Anhörung habe aus Ihrer Sicht das bestätigt, was Sie eingangs gesagt haben; das wäre auch schon gut. Wer möchte? – Herr Nowotsch muss, darf. Bitte schön.

**Herr Nowotsch (Gilead Sciences):** Wir haben überlegt, was jetzt noch ein zusätzlicher Beitrag wäre. Ich glaube, wir haben hier die komplexe Situation umfassend erlebt und sehen, dass es eine Herausforderung ist. Wir sehen aber auch, dass wir eine Basis haben, die eine Beurteilung ermöglicht. Aus unserer Sicht wäre für dieses Verfahren angebracht, dass ein Rückgriff auf die vorliegende Datenbasis und auf Erkenntnisse, die es zu dem Produkt gibt, vorgenommen wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann können wir an der Stelle die mündliche Anhörung schließen.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie ein bisschen gewartet haben, bevor es losgegangen ist, und dass Sie uns jetzt hier doch eine knappe Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt auszuwerten haben und dann unsere Entscheidung treffen.

Noch einmal Danke. Schönen Heimweg und bis zum nächsten Mal! Wir sehen uns ja öfter.

Schluss der Anhörung: 14.42 Uhr