

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoffkombination
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. November 2018
von 14:15 Uhr bis 15:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Herr Frerichs
Frau Dr. Heinzkill

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Gröbener
Frau Dr. Steck

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

Frau Bode
Frau Dymek

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

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

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren zur Nutzungsbewertung von Biktarvy. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres ist Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead, zum anderen die Deutsche AIDS-Gesellschaft, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V., ViiV Healthcare, MSD SHARP & DOHME, der Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Gilead müsste Frau Dransfeld anwesend sein; sie habe ich gesehen. Herr Frerichs? – Jawohl. Frau Dr. Heinzkill? – Sie ist auch anwesend. Weiterhin müsste Herr Prof. Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft anwesend sein. – Jawohl. Herr Dr. Christensen von der dagnä ist ebenfalls anwesend. Wir führen die Diskussion, die wir vor zwei Wochen geführt haben, nachher noch einmal mit einem leicht geänderten Zungenschlag; das ist spannend. Für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie müsste Herr Anton anwesend sein. – Jawohl. Herr Rasch und Herr Werner für den vfa sind ebenfalls noch anwesend. Für MSD sind Frau Gröbener und Frau Dr. Steck da – ja –, für ViiV Frau Bode und Frau Dymek – jawohl.

Wenn niemand mehr anwesend ist, der nicht aufgerufen wurde, würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu der Dossierbewertung und zu den wesentlichen Punkten seiner Stellungnahme auszuführen. Wir werden uns dann mit der Fragestellung befassen müssen – deshalb habe ich auf die Diskussion vor 14 Tagen verwiesen –, wie die Relevanz für vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation in der Versorgung ist. Dann werden wir uns über das Sicherheitsprofil der Dreifachkombination unterhalten müssen, insbesondere hinsichtlich der aufgetretenen Harnwegsinfektionen. Das sind nur zwei Punkte. Wir können selbstverständlich über alles andere ebenfalls diskutieren. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Frerichs.

Herr Frerichs (Gilead): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einleitung. Zunächst möchte ich uns kurz vorstellen: Rechts neben mir sitzt Frau Sabine Dransfeld. Frau Dransfeld ist bei uns in der Abteilung Market Access für die Bereiche HIV und Lebererkrankungen verantwortlich. Neben mir sitzt Frau Dr. Marion Heinzkill. Sie leitet die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung im Bereich HIV. Mein Name ist Dennis Frerichs. Ich bin seit Kurzem Nachfolger von Herrn Nowotsch als Geschäftsführer der deutschen Niederlassung von Gilead.

Wir sind heute hier, um mit Biktarvy ein neues Präparat zur Behandlung der HIV-Infektion zu besprechen. Biktarvy ist die Kombination aus dem NRTI-Backbone Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid und dem neuen Integrase-Inhibitor Bictegravir. Über den Backbone Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid haben Sie in diesem Gremium bereits mehrfach gesprochen. Dieser steht den Patienten bereits in Form von vier Fixkombinationen mit unterschiedlichen Kombinationspartnern zur Verfügung und wird in der klinischen Praxis bereits breit eingesetzt.

Neu ist der Integrase-Inhibitor Bictegravir. Bictegravir weist im Vergleich zu anderen Integrase-Inhibitoren eine optimierte biochemische Struktur auf. Aus dieser Struktur ergeben sich nicht nur eine günstige Pharmakokinetik mit langen Halbwertszeiten, sondern vor allem ein verbessertes Resistenzprofil und eine potenziell verbesserte virologische Wirksamkeit. Zudem ist Bictegravir sehr gut verträglich. Dies belegen nicht nur die klinischen Studien, sondern zeigen auch die ersten Erfahrungen in der klinischen Praxis.

Herr Prof. Hecken, wenn Sie damit einverstanden sind, würde ich an dieser Stelle an Frau Dransfeld übergeben, um nunmehr Details aus der Nutzenbewertung zu beleuchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Selbstverständlich. Frau Dransfeld, vielleicht können Sie auch noch etwas zu den nachgereichten Daten sagen, Stand des Datenschnitts zu Woche 96, damit wir das hier auch allgemein einführen. – Bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Von meiner Seite ebenfalls ganz herzlichen Dank. Tatsächlich würde ich gern mit der Population der nicht vorbehandelten Patienten beginnen. Für die nicht vorbehandelten Patienten liegen für die Kombination aus Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid, kurz BFTAF, zwei Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. In der Studie 1489 wird BFTAF mit der Kombination aus Abacavir, 3TC und Dolutegravir verglichen, also mit einer vollständig anderen Substanzkombination. In der Studie 1490 wird BFTAF mit der Kombination aus F/TAF und Dolutegravir verglichen. De facto erfolgt hier also ein Vergleich zwischen den beiden Integrase-Inhibitoren Bictegravir und Dolutegravir.

Aufgrund der klinischen Heterogenität in Bezug auf die Backbones haben wir die Studien im Dossier einzeln vorgelegt und dann für die Nutzenbewertung gegenübergestellt. Das IQWiG hat die beiden Studien metananalysiert und dann bei den entsprechenden Endpunkten auf die Heterogenität verwiesen. Das ist sicherlich beides nachvollziehbar.

Wir hatten mit dem Dossier die 48-Wochen-Daten vorgelegt und konnten nun mit der Stellungnahme die 96-Wochen-Daten nachreichen, die ich im Folgenden kurz zusammenfassen kann. Das ist sehr kurz, weil die 96-Wochen-Daten im Wesentlichen die 48-Wochen-Daten bestätigen. – Vorteile von BFTAF zeigen sich insbesondere in der Studie 1489, also im Vergleich zu der Kombination aus Abacavir, 3TC und Dolutegravir. Sie sind zu Woche 96 im Wesentlichen erhalten geblieben. Auch in der Studie 1490 gab es keine wesentlichen Veränderungen. Dasselbe gilt für die Subgruppenanalysen. Da gab es zwar erwartungsgemäß noch neue Ergebnisse, dies aber im Wesentlichen entweder in Subgruppen, die wir nicht als fazitrelevant erachtet haben, beispielsweise die Region, oder aber bei Endpunkten, die wir nicht eingeschlossen haben, zum Beispiel Halsentzündungen, Husten oder Ähnliches.

Zusammengefasst zeigen sich nach wie vor Vorteile im Hinblick auf das gastrointestinale und das psychiatrische Nebenwirkungsprofil, also zum einen in der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes einschließlich PT Übelkeit; zum anderen war es im psychiatrischen Bereich das PT Angst. Es gab noch einen Vorteil zu Woche 48 beim Hautausschlag, der zu Woche 96 verlorengegangen ist. Neu hinzugekommen ist ein Vorteil im PT Schlafstörungen. Das deckt sich relativ gut mit dem Profil, das bereits aus der klinischen Praxis für die Vergleichstherapie bekannt ist. Entsprechend leiten wir aus den Vorteilen von BFTAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei den nicht vorbehandelten Patienten weiterhin einen geringen Zusatznutzen ab, einen Hinweis.

Das wäre es zu den nicht vorbehandelten Patienten schon gewesen. Ich würde gern gleich zu den vorbehandelten Patienten weitergehen und dazu zwei Aspekte diskutieren. Den einen haben Sie in der Einleitung gerade angesprochen, nämlich die Nutzenbewertungsrelevanz oder eben Nichtnutzenbewertungsrelevanz der Studien, die wir vorgelegt haben; zum anderen geht es um das Thema Harnwegsinfektion.

Das Studiendesign im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie haben wir hier schon vielfach und vor allen Dingen intensiv besprochen. Insofern würde ich den Punkt an dieser Stelle kurz auf- und anschließend gern gleich wieder zumachen. Noch einmal zu dem Studiendesign: Das wichtigste Ziel in der HIV-Therapie ist immer die virologische Suppression bei den HIV-Patienten. Wird al-

so ein virologisch supprimierter Patient, obwohl das primäre Therapieziel schon erreicht wurde, aus welchen Gründen auch immer umgestellt, so muss nachgewiesen und sichergestellt sein, dass die virologische Suppression unter dem neuen Regime mindestens genauso gut ist wie unter dem alten. Genau diese Fragestellung wird in den Studien untersucht, nicht mehr und nicht weniger. Für die Bewertung des Nebenwirkungsprofils sind die Studien tatsächlich weder ausgelegt noch geeignet. Damit sind die Studien – man muss es ganz klar sagen – für die Nutzenbewertung nicht wirklich geeignet.

Um auf die Diskussion von vor zwei Wochen zurückzukommen, ob die Studien deshalb überflüssig sind: Nein, das sind sie sicherlich nicht, weil der Nachweis der virologischen Nichtunterlegenheit für die klinische Praxis hochrelevant ist. Warum setzt man die Studie bei virologisch supprimierten Patienten nicht einfach anders auf? Weil genau diese Studie in diesem Studiendesign von der FDA gefordert wird. Die EMA macht es mittlerweile anders. Sie fordert in dieser Population der virologisch supprimierten Patienten gar keine expliziten Studien mehr, weil sie die Daten von den nicht vorbehandelten Patienten schlichtweg extrapoliert. Für die Nutzenbewertung sind die Studien aber, wie gesagt, schlussendlich nicht wirklich geeignet, und von daher ist das der Grund dafür, dass dies ein ster Quell für Diskussionen ist.

Die Fragestellung, die wir hier noch gern diskutieren würden, ist die Nutzenbewertungsrelevanz der für BFTAF vorgelegten Studien 1844, 1878 und 1961. Das sind drei Studien, in denen jeweils BFTAF mit der Fortführung der bestehenden Therapie verglichen wurde. Dabei wurde von unterschiedlichen Regimen umgestellt, in der Studie 1844 von Dolutegravir/Abacavir/3TC, in der Studie 1878 von Proteasehemmer-basierten Regimen und in der Studie 1961 von ganz unterschiedlichen Substanzkombinationen. Dabei ist die Besonderheit, dass die Studie 1961 eine reine Frauenstudie ist.

Die Fortführung der bestehenden Therapie ist dann eine adäquate Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der individuellen antiretroviralen Therapie, wenn bei den Patienten keine Umstellungsindikation vorliegt. Zunächst kann man sicherlich davon ausgehen, dass Patienten, die in solche Studien eingeschlossen werden, ganz generell keine Umstellungsindikation haben; denn ansonsten wäre es sehr fragwürdig und sicherlich auch ethisch nicht vertretbar, wenn man diese Patienten in eine Studie mit einer fünfzigprozentigen Wahrscheinlichkeit einschließen würde, dass sie genau diese Therapie weiterhin nehmen müssen. Die Studien wären somit grundsätzlich als nutzenbewertungsrelevant einzustufen.

Allerdings kann man das natürlich auch umdrehen. Das heißt, man könnte den Patienten, die an einer solchen Studie teilnehmen, sagen, dass schon der Einschluss in die Studie bzw. die Teilnahmebereitschaft per se eine Umstellungsindikation darstellt; denn bei einem Patienten, der bei einer derartigen Studie mitmacht, ist sicher zumindest ein Interesse an, wenn nicht gar der Wunsch nach einer Umstellung vorhanden. Damit wären die Studien wegen vorliegendem Patientenwunsch nicht nutzenbewertungsrelevant.

Ein weiterer Punkt kommt für die Studien 1844 und 1878 hinzu. In beiden Studien wurde der HRV-Symptom-Index erhoben. Da werden Patienten nach 20 Einzelitems gefragt, ob sie dieses Symptom haben, und falls sie es haben, wird erfragt, ob es stört, ob es ein wenig stört oder ob es extrem stört. Für die Studien 1844 und 1878 liegen Baseline-Daten für den HRV-Symptom-Index vor, die besagen, dass etwa 35 % der Patienten zu Beginn der Therapie als störend empfundene Symptome und damit im Grunde Nebenwirkungen aufweisen.

Das IQWiG sagt in der Bewertung, dass die Symptome zumeist nur geringfügig störend waren und damit vermutlich keine Umstellung indizieren. Das ist völlig nachvollziehbar. Wenn man sich allerdings formal auf den Wortlaut der zVT bezieht, so werden dort Nebenwirkungen als Umstellungsindi-

kation explizit genannt, und zwar ohne das in irgendeiner Form zu beschreiben oder zu quantifizieren. Insofern umfasst der Wortlaut der zVT eigentlich alle Nebenwirkungen.

Im Verfahren vor einigen Jahren zu FTC, also Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil, wurde bereits die Sorge vor Langzeitnebenwirkungen als Umstellungswunsch interpretiert. Auch dies ist nachvollziehbar, obwohl die Patienten zu diesem Zeitpunkt eigentlich gar keine Symptome aufwiesen und schlussendlich „nur“ die Sorge vor Langzeitnebenwirkungen hatten. Auch das galt als Umstellungsindikation. Insofern ist ein tatsächlich störendes Symptom nach unserer Auffassung sicherlich ein noch wesentlich stärkeres Indiz. Deshalb sind wir zu der Auffassung gekommen, dass die Studien nicht nutzenbewertungsrelevant sind, haben sie im Dossier vollumfänglich dargestellt, damit die Daten vorhanden sind, haben aber keinen Zusatznutzen abgeleitet.

An dieser Stelle möchte ich betonen: Selbst wenn wir die Studien als nutzenbewertungsrelevant gesehen hätten, hätten wir auch keinen Zusatznutzen abgeleitet. Insofern ist das vielleicht sogar eine eher theoretische Diskussion.

Zum zweiten Thema, den Harnwegsinfektionen: Es gab in der Metaanalyse der drei Studien eine Infektmodifikation durch Geschlecht. In der Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Frauen, aus dem das IQWiG einen geringeren Nutzen für diese Population, also vorbehandelte Frauen ohne Umstellungsindikation, abgeleitet hat.

Dazu würde ich gern auf drei Punkte abheben, zuerst auf die grundsätzliche Einordnung von Harnwegsinfektionen als spezifisches UE oder UE von Interesse. Harnwegsinfektionen stehen weder in Zusammenhang mit der HIV-Infektion noch mit den in den Studien eingesetzten oder auch sonstigen antiretroviralen Substanzen. Es gibt tatsächlich keine HIV-Fachinformation, in der Harnwegsinfektionen im Abschnitt 4.8 als Nebenwirkung oder auch eine potenziell vorhandene Assoziation benannt wurden. Man kann bei einer höheren Rate an Infektionen immer postulieren, dass da etwas mit dem Immunstatus nicht stimmt. Auch das kann man hier ausschließen, weil die Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, alle erfolgreich behandelt und virologisch supprimiert waren. Sie hatten eine CD4-Zellzahl von ungefähr 700. Der PT Harnwegsinfektion wurde auch in den früheren Nutzenbewertungsverfahren nicht eingeschlossen. Wir sehen die Harnwegsinfektionen auch hier nicht als spezifisches UE von Interesse.

Das zweite Thema ist das generelle Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es gibt bei HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie zwar durchaus ganz allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen haben eine etwas niedrigere Viruslast und etwas niedrigere Ansprechraten. Allerdings sind die Unterschiede in der Regel geschlechtsspezifisch, aber nicht in irgendeiner Form substanzspezifisch. Genauso bewerten wir die Harnwegsinfektionen. Frauen haben rein anatomisch gesehen ein höheres Risiko für Harnwegsinfektionen als Männer. Aber auch das ist ein allgemeiner geschlechtsspezifischer Unterschied und kein substanzspezifischer. Tatsächliche Effektmodifikationen durch Geschlecht sind im Bereich HIV nicht wirklich plausibel und erscheinen unserer Auffassung nach grundsätzlich fraglich.

Abschließend noch einmal ganz kurz zur Einordnung des Ergebnisses: Ganz allgemein liegt die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei Frauen bei ungefähr 9 %, und sie nimmt mit zunehmendem Alter weiter zu. In der Metaanalyse lag die Inzidenz bei den 48-Wochen-Daten bei einer Ereignisrate von 7,9 % unter BFTAF genau in dieser Größenordnung, während die Inzidenz im Vergleichsarm mit 1,9 % ungewöhnlich niedrig war. Nur in der im Übrigen einzigen verblindeten Studie 1844 waren die Ergebnisse mit 8,6 % für BFTAF und 6,9 % für den Vergleichsarm vergleichbar und in der zu erwartenden Größenordnung.

Wenn man in eine weitere Subgruppenanalyse schaut, nämlich nach dem Subgruppenmerkmal Rasse, zeigt sich, dass die Harnwegsinfektionen primär bei den nichtkaukasischen Patientinnen aufgetreten sind. Für einen solchen Blick bietet sich insbesondere die Studie 1961 an, weil man hier nicht die Subgruppe der Subgruppe hat, da per se nur Frauen eingeschlossen wurden. Bei den kaukasischen Frauen trat tatsächlich keine einzige Harnwegsinfektion auf. Alle 16 Ereignisse waren in der nichtkaukasischen Subpopulation, wobei ich auch das für einen Artefakt halte. Insofern wäre hier aber grundsätzlich die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext infrage zu stellen.

Außerdem ergibt es sicherlich Sinn – nicht im Sinne eines Cross-Study-Vergleichs, aber im Sinne der Plausibilität –, sich einmal die Studien zu den nicht vorbehandelten Patienten anzusehen und zu schauen, wie die Inzidenzen dort liegen und ob es dort Auffälligkeiten gibt. Dort zeigt sich tatsächlich nichts. Das Folgende bezieht sich auf die Ereignisraten zu Woche 96, also nach dem doppelten Zeitraum. In dieser Population der Frauen zeigen sich Harnwegsinfektionen bei 10,1 % unter BFTAF und bei 11,4 % in den Vergleichsarmen. Vor diesem Hintergrund gehen wir davon aus, dass der Nachteil bei den Harnwegsinfektionen in dieser Gruppe tatsächlich ein Artefakt und damit nicht patientenrelevant ist. Wir kommen schlussendlich zu der Bewertung: kein Zusatznutzen für die vorbehandelten Patienten. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde einmal mit den vorbehandelten Patientinnen und Patienten beginnen, weil das der zweite Teil Ihrer Darstellung war, sodass man diese Gruppen einmal getrennt diskutiert, weil es aus meiner Sicht ganz unterschiedliche Fragen zu den von Ihnen im Dossier und auch mit der Stellungnahme vorgelegten Daten gibt.

Sie haben gerade hinsichtlich der vorbehandelten Patienten beschrieben, wie die Studienlage mit den drei Wirkstoffen ist. Wir hatten – Sie sagten es in der Einleitung, Herr Hecken – schon mehrfach die Diskussion, ob das eine relevante Fragestellung ist. Wenn es eine relevante Fragestellung ist, dann sind auch die Studien relevant. Aber die Frage ist nicht, ob die Studien primär relevant sind, sondern erst einmal, ob die Fragestellung eine relevante ist.

Wir sind jetzt erst einmal in der Situation, dass in den letzten Bewertungen des G-BA diese Fragestellung als relevant dargestellt wurde. Sie haben beschrieben, dass Sie drei Studien haben. In zwei dieser Studien hatten die Patientinnen und Patienten zu einem gewissen Anteil Nebenwirkungen, aber, wie Sie eben richtig beschrieben haben, zum ganz überwiegenden Teil solche Nebenwirkungen, die nicht oder nur minimal störend waren. Die wenigsten Patienten haben angegeben, dass es sie tatsächlich stört oder stark stört. Insofern wäre es aus einer Betrachtung, wie ansonsten mit Studien umgegangen wird, durchaus sinnvoll, diese Studien einzuschließen. Abgesehen davon haben Sie eine dritte Studie, in der Sie solche Untersuchungen gar nicht haben. Das heißt, mindestens diese dritte Studie mit den Frauen wäre in dieser Fragestellung relevant. Das, was Sie beschrieben haben, bezog sich ja nur auf die anderen beiden Studien.

Ungeachtet dessen sind Sie, wenn Sie so argumentieren, natürlich trotzdem in der Lage, eine entsprechende Analyse der relevanten Teilpopulation auszurechnen. Dann wäre Ihr Dossier unvollständig. Sie hätten von den Studien, die Sie selbst durchgeführt haben, zu denen Sie Daten haben und zu denen Sie auch in großem Umfang Zusatzanalysen vorgelegt haben, nämlich Subgruppenanalysen, die Teilpopulation der von Ihnen als 65 % beschriebenen therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten vorlegen können, die solche Nebenwirkungen nicht angeben. Insofern beißt sich die Argumentation ein wenig. Aus unserer Sicht sind diese Studien relevant und können auch so verwertet werden. Da muss man sich mit den Ergebnissen auseinandersetzen.

Was man in diesen Studien sieht, ist der Unterschied in Bezug auf den Harnwegsinfekt als Nachteil. Wir haben die Situation, dass es schon öfter in den Verfahren auf das Geschlecht bezogene Subgruppenmerkmale bzw. Effektmodifikationen gab. Dann wurde immer wieder einmal gefragt, ob das plausibel ist. Mit der Plausibilität ist es ein wenig problematisch. Aber hier haben wir die besondere Situation, dass es gerade bei Harnwegsinfektionen aufgrund des höheren Basisrisikos plausibel ist, dass dort möglicherweise ein solcher negativer Effekt identifiziert wird, weil Sie nur bei einem solchen hohen Basisrisiko in der Lage sind, einen entsprechenden Unterschied zu sehen. Das muss nicht der Anlass sein, dass das schon für das neue Arzneimittel bekannt ist; denn diese Daten liegen jetzt vor, um das zu untersuchen. Aber eine medizinische Plausibilität aufgrund des höheren Basisrisikos gibt es natürlich. Es ist in den Studien konsistent, dass Sie das über den Nachteil für die Frauen sehen.

Sie haben beschrieben, dass dieses PT Harnwegsinfektion in den bisherigen Verfahren nicht eingeschlossen worden wäre. Das ist nicht richtig. Wenn Sie sich die Darstellung der unerwünschten Ereignisse anschauen, sehen Sie im Anhang immer auch die Auflistung derjenigen unerwünschten Ereignisse, zu denen es keine relevanten Unterschiede gibt. Das ist bei diesem Verfahren nicht anders. In den bisherigen Verfahren gibt es eben keinen relevanten Unterschied zwischen den untersuchten Therapien. Das ist aber etwas anderes, als dies grundsätzlich nicht betrachtet zu haben. Insofern haben wir bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten die Situation, dass wir diese relevanten Studien haben.

Wenn Sie argumentieren, es wären weniger, dann hätte man entsprechende Analysen vorlegen sollen und müssen. Mindestens eine Studie, nämlich die bei Frauen – das ist auch die ausschlaggebende für die Gesamtaussage –, ist nicht von dem Argument erfasst, das Sie für die Irrelevanz der Studien angeführt haben. Insofern habe ich weder in Ihren Stellungnahmen noch jetzt in den Ausführungen Argumente konstatiert, die diese Studien irrelevant machen, abgesehen von der Fragestellung, die man aber ganz grundsätzlich unabhängig von Ihrem Verfahren immer wieder diskutiert, ob das überhaupt eine relevante Fragestellung ist.

Ich komme damit schon zu den nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Für die Relevanz der Daten ist das sicherlich die entscheidendere Fragestellung. Sie haben nunmehr die 96-Wochen-Daten vorgelegt. Das muss man sich sicherlich anschauen. Es gibt jetzt den zweiten Datenschnitt. Aus den Daten, die Sie vorgelegt haben, war ersichtlich, dass sie erst im Laufe des Verfahrens aufgetreten sind, also im Dossier nicht vorgelegt werden konnten. Sie haben in Ihren Ausführungen ausschließlich positive Effekte betont.

Sie haben natürlich auch negative Effekte. Man muss sich jetzt anschauen, was sich in den 96-Wochen-Daten zeigt; denn gegenüber der einen Studie haben Sie vereinzelt positive Ergebnisse – Sie haben das beschrieben –, zum Beispiel bei Übelkeit. Sie haben aber gegenüber der anderen Studie mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Ihre Therapie. Sie haben Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Deshalb sind wir in der Gesamtschau dazu gekommen, dass man in der Gesamtheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – das ist das, wogegen Sie sich ja untersucht haben und dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt sind – keinen ausschlaggebenden Vor- oder Nachteil sieht. Das ist übrigens unabhängig davon, ob man diese Studie metaanalytisch zusammenfasst oder nicht. Die Metaanalyse zeigt kein anderes Ergebnis bei den homogenen Ergebnissen, und bei den heterogenen Ergebnissen muss man sich die Studien separat anschauen. Ich glaube, dass man das Thema, ob eine Metaanalyse angezeigt ist oder nicht, gar nicht lange diskutieren muss.

Was man allerdings durchaus diskutieren muss, weil das in Ihrem Dossier nicht vorhanden war, und dies, obwohl wir es in unserer Bewertung erwähnt haben und obwohl es in mehreren Verfahren be-

reits vorlag und Sie eigentlich wissen müssten, dass die Daten für diese Verfahren für den G-BA relevant sind, ist der Fakt, dass der Gesamtscore zu dem HIV-Symptom-Index nicht vorgelegt wurde. Sie haben beschrieben, das sei in den Studien halt nicht gemacht worden. – Das ist kein Argument; Sie haben ja die Daten. Sie haben in großem Umfang zu diesen Studien eigene Analysen durchgeführt. Sie haben Responderanalysen durchgeführt, die übrigens gar keine Responderanalysen sind – das erkläre ich gleich –, die nicht geplant waren, die ein nicht valides, nicht validiertes post-hoc-beliebiges Kriterium angewandt haben. Aber stattdessen hätten Sie selbstverständlich eine Analyse zu dem Gesamtindex machen und spätestens mit der Stellungnahme vorlegen können und sollen; denn er wurde in mehreren Verfahren verwendet, ganz unabhängig davon, ob Sie das für relevant halten oder nicht. Es geht hier nicht darum, dass Sie die Daten vorlegen, die Sie relevant finden, sondern um die Daten, die für das Verfahren relevant sind. Dazu gleich meine Frage: Warum haben Sie sie nicht vorgelegt?

Nur noch zur Ergänzung: Warum sind das keine Responderanalysen? Sie haben mit dem, was Sie gemacht haben, nicht eine Response über eine Skala gemessen, sondern Sie haben die Skala dichotomisiert. Durch Ihr Vorgehen sind Sie von einer Fünf-Item-Skala auf eine Zwei-Item-Skala gegangen, und das ist nicht wirklich eine Responderanalyse, sondern eine Veränderung der Skala und der Skaleneigenschaften. Das ist selbstverständlich nicht valide, unabhängig davon, wie Sie vorgegangen sind, post hoc oder vorgeplant; Sie haben es post hoc gemacht. Meine konkrete Frage ist jetzt: Warum liegen diese Daten auch mit den Stellungnahmen nicht vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Das war viel zum Mitschreiben, Frau Dransfeld; bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich hoffe, ich habe alles notiert. Sonst müssten wir gleich nachhaken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser vergisst nichts. Der fragt nach.

Frau Dransfeld (Gilead): Oh, ich weiß. – Zunächst ist meine Notiz: Umstellungswunsch im Studiendesign. Worauf wollte ich hinaus? Sie haben gesagt, die Baseline-Daten zum HIV-Symptom-Index haben wir nur für die Studien 1844 und 1878. Das ist richtig. Ich habe aber generell vorab gesagt, dass bei diesen Studien, in die sich Patienten in dem Wissen einschließen lassen, dass sie mit einer fünfzigprozentigen Wahrscheinlichkeit auf eine neue Therapie umgestellt werden, per se davon auszugehen ist, dass die Patienten zumindest das Interesse oder sogar tatsächlichen Umstellungswunsch haben. Das betrifft die Studie 1961 ebenso wie die Studien 1878 und 1844.

Zur Plausibilität von Harnwegsinfektionen; das war Ihr zweiter Punkt: Es ist absolut richtig, Frauen haben ein erhöhtes Basisrisiko. Das ist ein geschlechtsspezifischer Unterschied, der ganz klar anatomisch bedingt vorhanden ist, der aber unserer Auffassung nach nicht substanzspezifisch ist.

Zum Beleg: Wenn man sagt, die Studien reichen nicht aus, kann man zur Überprüfung der Plausibilität einen Blick in die anderen Studiensätze werfen, und wenn ich tatsächlich in allen Studiensätzen nichts sehe – – Es ist auch nicht richtig, dass das in allen drei Studien vorgelegen hat. Wie beschrieben, gab es zum einen in der Studie 1844 bei kleinen Patientenzahlen relativ ähnliche Ereignisraten. Die Studie 1878 war ein kompletter Outliner. Allerdings sind wir bei 50 Patientinnen pro Arm bei sechs Ereignissen versus null Ereignisse. Wie gerade beschrieben, traten die Ereignisse in der Studie 1961 allesamt in der nichtkaukasischen Population auf. Natürlich ist plausibel, dass Frauen mehr Harnwegsinfektionen haben als Männer. Aber unserer Auffassung nach ist nicht plausibel, dass Frauen unter BFTAF mehr Harnwegsinfektionen haben als Frauen unter anderer Therapie.

Zum Zweiten komme ich zu dem Punkt der nicht vorbehandelten Patienten: Ja, es gibt in der Studie 1490 einen statistisch signifikanten Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Um das zu korrigieren: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind in der Studie 1490 sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 statistisch nicht unterschiedlich. Das sind im Grunde identische Ereignisraten. Da sehen wir tatsächlich einen Vorteil in der Studie 1489.

Bei den SUEs liegen, wie wir auch mit der Stellungnahme ausgeführt haben, die Ereignisraten in der Studie 1490 bei 17 % versus rund 10 %, in der Studie 1489 mit leicht umgekehrter Effektrichtung bei ungefähr 11 % unter BFTAF und bei 12 % unter der Vergleichstherapie. Wir haben uns daraufhin die Einzelereignisse angeschaut und festgestellt, dass sich darin überhaupt keine Clusterung, überhaupt kein Hinweis auf irgendetwas zeigt. Das häufigste Ereignis von allen unter BFTAF war Cellulitis. Das haben wir in diesem Gremium schon öfter diskutiert. Das ist eine Hauterkrankung, hervorgerufen entweder durch Streptokokken oder durch Staphylococcus aureus, mit ganz klar umschriebenen Risikofaktoren, unter anderem Immunsystem, aber auch Hautläsionen usw., nach denen hier allesamt nicht stratifiziert wurde. Das war tatsächlich das häufigste Ereignis mit einer Ereignisrate von sechs. Alle anderen Ereignisse traten bei maximal drei, zumeist aber zwei oder nur einem Patienten auf. Insofern sehen wir dies als eine Kumulation einzelner numerischer Ereignisse, die am Ende statistisch signifikant sind, haben das aber als nicht fazitrelevant bewertet. Wie gesagt, das war der Nachteil.

Zum dritten Punkt, dem HIV-Symptom-Index, und da zu der letzten Frage: In dem Verfahren vor 14 Tagen, in dem der Hersteller eine kontinuierliche Analyse vorgelegt hat, wurde nach Responderanalysen gefragt. Insofern bin ich etwas verwundert.

Warum haben wir nur die Einzelitems vorgelegt? Wir haben uns an dem Studienbericht orientiert, aber auch an unserer Auffassung von Sinnhaftigkeit. Auch die Autorin des HIV-Symptom-Index weist darauf hin, dass hier primär die Einzelitems angeschaut werden sollten, die extrem unterschiedlich sind, auch im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz. Von daher haben wir nicht die gesamte Analyse vorgelegt, sondern die Einzelitems vollumfänglich durchanalysiert, wobei ich durchaus sehe, dass die kontinuierliche Analyse tatsächlich gar nichts zeigt. Ich würde – das ist natürlich ein Postulat – zu bezweifeln wagen, dass dabei etwas herausgekommen wäre. Aber eine kurze Antwort auf Ihre Frage: Das ist unserer Auffassung nach nicht sinnvoll und daher auch nicht vorgeplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht zu dem Letzten mit „vorgeplant“: Das waren Ihre Dichotomisierungen der Skala auch nicht. Das ist also kein Argument. Nur, damit es nicht falsch stehenbleibt; das kann jeder im Wortprotokoll nachlesen.

Sie haben auf die Sitzung vor zwei Wochen hingewiesen. Da wurde tatsächlich darüber gesprochen, weil argumentiert worden war, dass es einen Unterschied in der standardisierten Mittelwertsdifferenz gibt, der nicht relevant ist. Es wurde darüber gesprochen, ob Responderanalysen nicht vielleicht etwas wären, und dann wurde von allen Seiten klargestellt: Es gibt kein validiertes Response-Kriterium. Deswegen macht es eben auch keinen Sinn, Responderanalysen zu machen. Hier ist mitnichten propagiert worden, nicht valide Responderanalysen bzw. Responderanalysen mit nicht validierten Responsekriterien zu benutzen. Das ist schlicht nicht wahr.

Noch einmal: Es gibt mehrere Verfahren, und ich verstehe das Argument noch nicht. Ich frage mich ernsthaft, warum Sie die Daten, die in mehreren Verfahren als relevant beachtet und dargestellt wurden, nicht spätestens im Stellungnahmeverfahren vorgelegt haben, in dem das in der Dossierbewertung noch einmal erwähnt worden ist. Es geht nicht um das Argument, ob Sie das relevant finden, sondern es geht darum, ob es für das Verfahren als relevant empfunden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Da kann ich mich tatsächlich nur wiederholen: Auch die Autorin weist darauf hin, dass die Betrachtung der Einzelitems hier mehr Sinn macht. Von der Ableitung von dem Gesamtscore her zeigen sich im HIV-Symptom-Index, wenn ich das recht im Kopf habe, im Grunde nur Vorteile für BFTAF. Da wäre also bei einer Gesamtanalyse sicherlich kein Nachteil herausgekommen. Im Zweifel haben wir da für uns selbst keinen guten Punkt gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Könnte man das bis Anfang nächster Woche noch nachreichen?

(Die Vertreter von Gilead Sciences beraten sich)

– Ich bin großzügig: Montag 12 Uhr, wenn Sie es wollen. Sie müssen nicht. Aber man könnte das Thema im kaiserschen Sinne abräumen, egal, welche Relevanz daraus abgeleitet wird.

Frau Dransfeld (Gilead): Wollen – definitiv ja. Ich nehme es mit, und ich hoffe, dass wir es hinbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Glaube, Hoffnung, Liebe; ja, okay. – Es wäre hübsch, wenn Sie es bis 12 Uhr am nächsten Montag vorlegen könnten. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Es wird auch für die zukünftigen Verfahren relevant sein, weil das, worauf Sie hingewiesen haben, eine Äußerung ist, die sich ganz primär auf eine Verwendung des Instruments in der individuellen Behandlung der Patientinnen und Patienten bezieht. Es ist auch völlig nachvollziehbar, dass dann, wenn Sie ein solches Instrument haben und da ein bestimmtes Muster sehen – die Autorin spricht zum Beispiel ganz explizit von Depression –, wenn Sie identifizieren, dass Depression ein ausschlaggebendes Symptom ist, Sie möglicherweise einen Behandlungsbedarf haben. Es gibt genau zu diesem Score und diesem Symptomindex eine nicht mehr ganz neue, sechs Jahre alte Publikation, die diesen Gesamtscore mit dem Hintergrund validiert hat, dass man das in klinischen Studien verwendet und eine Vergleichbarkeit zwischen klinischen Studien etc. hat. Wie gesagt, das wurde schon mehrfach hier gemacht. Insofern ist es einfach für diese Verfahren relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mit sechs Jahren ist sie noch ziemlich neu.

Herr Dr. Kaiser: Aber alt genug.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Wer möchte? Die Kliniker? – Wir müssen für das Protokoll noch einmal die Relevanz für die Patienten ohne Umstellungsindikation diskutieren und vielleicht noch zwei, drei Takte zum Sicherheitsprofil und zu den Harnwegsinfekten sagen. Wer möchte? – Sie können auf das verweisen, was Sie vor zwei Wochen gesagt haben. Dann schreiben wir es dort noch einmal ab. Sie können es aber freundlicherweise auch noch einmal sagen. – Die dagnä, bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich weiß gar nicht, ob ich so viel zusätzlich Erhellendes zu dieser Diskussion beitragen kann, nachdem wir das alles vor zwei Wochen bereits besprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir haben es vor zwei Wochen andersherum besprochen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Was haben wir andersherum besprochen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei der Umstellungsindikation haben wir es andersherum besprochen. Damals wurde gesagt, bei den Patienten ohne Umstellungsindikation hat es trotzdem einen Wert, während Frau Dransfeld und der pharmazeutische Unternehmer hier gesagt haben, für sie sehen wir im Augenblick keine Relevanz. – Aber bitte schön.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Gut, natürlich kann man auch trefflich diskutieren, inwieweit das Design dieser Studie nun wirklich den klinischen Alltag abbildet, wenn es tatsächlich darum geht, ob eine Umstellung erfolgt oder nicht. Ich habe beim letzten Mal schon ausgeführt, dass es im klinischen Alltag andere Fragestellungen gibt, wenn es wirklich zu einer Umstellung kommt, und dass das alles Patienten sind, die in irgendeiner Form eine Umstellungsindikation haben.

Aus klinischer Sicht noch einmal kurz zu den Harnwegsinfekten: Es wurde ebenfalls schon hinreichend besprochen, dass Frauen ein höheres Risiko dafür haben. In den übrigen Studien gab es weder bei den naiven Patienten in Bezug auf Bictegrovir noch in den anderen Umstellungsstudien einen signifikanten Unterschied. Dies ist ehrlicherweise medizinisch nicht gut erklärbar. Vielleicht war der Rekrutierungszeitraum eher im Herbst oder im Winter, wenn die Zahl der Harnwegsinfekte erhöht ist. Ich kann das tatsächlich nicht gut erklären. Tatsache ist sicherlich, dass es zumindest offensichtlich keine medizinischen Gründe im Sinne von substanzspezifischen Effekten gibt. Das lässt sich derzeit kaum erklären. Ich denke, sonst hätte man das auch in den anderen Studien gesehen.

Die Fixkombination Biktarvy ist sicherlich ein Medikament, das seit der Zulassung im Gegensatz zu der Kombination, über die wir vor 14 Tagen gesprochen haben, schon sehr breit eingesetzt wird, weil es einige Charakteristika hat, die klinisch für uns relevant sind, angefangen bei der geringen Resistenzentwicklung. Es gibt keinen Pharmacoenhancer in dieser Kombination, also auch weniger Wechselwirkungen, es ist nahrungsmittelunabhängig und hat eine lange Halbwertszeit. Das alles sind Charakteristika, die wir gern im klinischen Alltag sehen wollen. Auch da gibt es bisher ehrlicherweise bei einer relativ großen Zahl von Patienten, die das Medikament in Deutschland bereits erhalten, kein Signal für gehäufte Harnwegsinfekte oder Ähnliches.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Das Dilemma der Indikation zum Wechsel einer Therapie wurde hier immer wieder diskutiert. Je höher die Indikation oder der Druck wäre, eine Therapie zu wechseln, umso mehr würde man einen anderen Vorschlag, den Herr Kaiser hier schon gemacht hat, aufgreifen müssen und ein Fortführen der Therapie eben gar nicht ermöglichen; vielmehr müsste man diese Patienten auf zwei neue Therapien randomisieren, um einen echten Vergleich zu bekommen. Im Prinzip muss man dem eigentlich zustimmen. Leider hat sich diese Art des Designs in den Studien bisher nie abgebildet.

Ist die Indikation geringer, würde man sich andersherum wünschen, dass im Studiendesign oder in den Outcomes Endpunkte definiert werden, die zu einer Verbesserung mit der Randomisierung auf eine neue Therapie selbst bei relativer Indikation abgebildet werden. Das heißt, was auch immer ein Grund für die Patienten gewesen sein kann zuzustimmen, „unter Umständen einem Wechsel zu unterliegen“, sollte man auch abbilden, dass sie gegebenenfalls einen messbaren Vorteil daraus haben, was immer auch der Grund vorher war.

Zum Thema Harnwegsinfekt kann ich leider nichts weiter Erhellendes hinzufügen. Alles, was mir in diesem Zusammenhang plausibel erscheint, ist genannt worden.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe doch noch eine Frage zu den Harnwegsinfekten, weil der pharmazeutische Unternehmer darauf hingewiesen hat, wir hätten ein Basisrisiko von ungefähr 9 %. Das war Ihre Information. Das ist relativ hoch, aber okay. Er hat dann aber auch darauf hingewiesen, dass wir bei den vorbehandelten Patienten im Vergleichsarm eine sehr niedrige Rate von unter 2 % sehen. Jetzt ist die Frage: Ist das plausibel? Ich meine, der Unterschied zu anderen Studien, natürlich indirekt, zeigt sich eher am Vergleichsarm als im investigativen Arm. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Wie ist Ihre Erfahrung? Im Vergleichsarm wurden die normalen Dreifachstandardtherapien gegeben. Wie viel Prozent der Patientinnen haben Ihres Wissens Harnwegsinfektionen? Sie erfassen ja auch Nebenwirkungen. In welcher Größenordnung bewegt sich das? Ist es irgendwie plausibel, dass es nur 2 % sind, oder ist es eher in der Größenordnung bei circa 10 % plausibel, wie es sich bei den Therapienaiven gezeigt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte spekulieren?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich kann vielleicht beginnen zu spekulieren. Ehrlich gesagt, diese Zahlen sind mir nicht bekannt. Das Ganze ist hochvariabel, je nachdem, in welche Patientengruppe Sie schauen: Lebensalter, vorangehende Harnwegsinfektionen, was auch immer. Es gibt so viele Einflussfaktoren, was das angeht. Insofern wäre die Angabe von Prozentzahlen wirklich hochspekulativ. Meine klinische Erfahrung ist, dass ich bei HIV-positiven Frauen nicht mehr Harnwegsinfekte sehe als bei HIV-negativen Frauen. Ich glaube, da gibt es tatsächlich keinen Unterschied.

Frau Dr. Müller: Das ist schon einmal eine interessante Information. Das heißt, das Basisrisiko würde man auf einem ähnlichen Level erwarten. Man hat keinen protektiven Effekt durch die bisherigen Standarddreifachkombinationen. – Das ist ironisch gemeint.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ja. Sie haben es im Grunde genommen schon ein klein wenig, nämlich immer dann, wenn Sie eine HIV-Therapie mit einem schlechten Immunsystem beginnen und sich das Immunsystem erholt. Insofern haben Sie über Umwege natürlich durchaus einen protektiven Effekt über eine adäquate antiretrovirale Therapie, der aber sicherlich nicht substanzspezifisch ist, in die eine genauso wie in die andere Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Denkbar wäre natürlich auch, zumal der Begriff „Harnwegsinfektion“ nicht geschützt ist, dass er nicht immer so definiert ist, selbst wenn in Studienunterlagen vorgegeben sein mag, was genau die Diagnose validiert hat und ob das behandlungspflichtig war. Es gibt natürlich ein Risiko. Auch Frauen, die einen Harnwegsinfekt hatten, haben ein höheres Risiko, einen solchen Infekt wieder zu bekommen. Natürlich kann es auch sein, dass durch reine Randomisierungseffekte eine Gruppe einen höheren Anteil von Frauen hat, die in der Vorgeschichte zum Beispiel schon Harnwegsinfekte hatten. Aber das ist alles spekulativ und verbreitert nur den Strauß der möglichen Einflüsse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde gern noch die Nichtkaukasier in der einen Studie einführen. Das öffnet für die Spekulation noch weiteren Raum. Können wir uns das erklären? Ich glaube, wir sind jetzt auf relativ dünnem Eis. – Herr Kaiser, Sie erklären es uns.

Herr Dr. Kaiser: Ich werde es auch nicht abschließend erklären, sondern nur die Daten beschreiben können. Was man an den Studien zu den noch nicht vorbehandelten Patienten sieht, ist, dass bei ihnen das Basisrisiko, sofern man vom Basisrisiko spricht, wenn man die Vergleichsgruppe nimmt,

niedriger war oder auch niedrig war, eben nicht bei 9 %, sondern bei wenigen Prozenten lag. Deswegen würde ich noch einmal darauf gehen, dass die Effektrichtung in allen drei Studien konstant ist. Sie haben völlig Recht, dass es in der einen Studie nicht signifikant ist und in der anderen Studie ein großer Unterschied mit sechs versus null Patientinnen besteht. Aber es ist von der Effektrichtung in allen drei Studien konsistent. Deswegen gibt es auch eine homogene Metaanalyse für das Stratum der Frauen. Insofern kommt man an diesen Daten nicht vorbei.

Wenn Sie die Situation beschreiben – das ist jetzt die Antwort auf die Frage, die Sie mit Kaukasierinnen und Nichtkaukasierinnen in den Raum geworfen haben –, so haben Sie hier keine Effektmodifikation für die Ethnie. Jetzt kann man argumentieren, dass man sie auch nicht haben könne, weil die Datenlage so gering sei, weil Sie dann so wenige Ereignisse hätten. Wir haben im Workshop am Freitag über das Thema gesprochen, was in solchen Fällen sinnvolle Analysen sind und was nicht. Aber Sie haben keine Effektmodifikation nach Ethnie.

Insofern ist man in der Situation, dass man diese drei Studien mit Patientinnen aus verschiedenen Regionen der Welt und konstanten Ergebnissen über diese drei Studien hat, was die Effektrichtung angeht, mit einer homogenen Metaanalyse mit einem deutlichen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Zum einen würde ich gern gleich etwas dazu sagen, zum anderen zu den 9 %. Wir haben gesucht, recherchiert, geschaut, woher man eine Inzidenz bekommt. Das ist eine Inzidenz, die in der entsprechenden Leitlinie für Harnwegsinfektionen mit 9 % benannt ist. Das war tatsächlich das, was wir gefunden haben, um das Ganze in Relation setzen zu können.

Ansonsten: Ja, die Effektrichtung ist in allen drei Studien gleich. Natürlich ist das richtig, was Sie von der Analyse her beschreiben. Dessen ungeachtet haben wir in der Studie 1961, also in der Frauenstudie, 16 Ereignisse, und alle 16 Ereignisse finden sich bei nichtkaukasischen Patientinnen. Das ist Fakt. Analyse hin oder her, das ist etwas, das man heranziehen muss, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich habe jetzt noch eine Frage, zu der ich keine Information gefunden habe. Ich wollte mich erkundigen, wie das mit schwangeren Frauen war. Waren sie in den Studien eingeschlossen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Nein, sie waren ausgeschlossen. Für schwangere Frauen gibt es zu diesem Zeitpunkt viel zu wenige Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann können wir es an der Stelle beenden. Möchten Sie zusammenfassen, Herr Frerichs? – Noch einmal die Bitte: Wenn Sie noch etwas nachliefern wollen, dann bitte bis nächsten Montag. – Bitte schön, Herr Frerichs.

Herr Frerichs (Gilead): Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Vielen Dank, meine Damen und Herren, für die hier geführte konstruktive Diskussion. Wir werden versuchen, die Daten noch nachzureichen, und alles dafür geben, dass wir das schaffen.

Zum Schluss möchte ich noch einmal wiederholen, was Frau Dransfeld ausgeführt hat, dass wir von den Vorteilen von BFTAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen geringen Zusatznutzen ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. Wir werden selbstverständlich abwägen, was jetzt hier noch einmal diskutiert worden ist, und werden uns natürlich die Langzeitdaten, also die 96-Wochen-Daten, anschauen. Falls Sie noch etwas nachliefern, werden wir uns das ebenfalls anschauen. – Somit ist die Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15:05 Uhr