



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sipavibart (D-1151)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juni 2025
von 13:16 Uhr bis 13:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Frau Dr. Wähling

Frau Terzieva

Herr Dang

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)**:

Herr Prof. Dr. Spinner

Beginn der Anhörung: 13:16 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Sipavibart, einem Wirkstoff, der zur Präexpositionsprophylaxe bei Covid-19 für Personen ab zwölf Jahren eingesetzt wird.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai dieses Jahres. Stellungnahmen haben wir zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie eine Äußerung des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Wähling, Frau Terzieva und Herr Dang sowie für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie Herr Professor Dr. Spinner. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in den Wirkstoff und zu seiner Position zu der Dossierbewertung des IQWiG einzuführen, dann treten wir in eine kurze Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Specht (AstraZeneca): Das übernehme gerne ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Specht, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, und danke für die einleitenden Worte. An dieser Stelle möchte ich alle Anwesenden von unserer Seite begrüßen. Bevor ich mit meinen Ausführungen fortfahre, sei kurz das Team von unserer Seite vorgestellt: Das sind Frau Dr. Wähling, die bei uns den Bereich Medizin repräsentiert, Frau Terzieva, die heute den methodischen und statistischen Teil beantwortet, und Herr Dang und ich repräsentieren den Bereich Markterstattung bei AstraZeneca.

In meinen weiteren Ausführungen möchte ich gerne zunächst auf die Rolle von Sipavibart in der Versorgung eingehen, für Sie zusammenfassen, welche Auswertungen wir im Dossier vorgelegt haben und zusätzlich, was wir mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben.

Wie bereits erwähnt, fange ich mit dem klinischen Stellenwert von Sipavibart an. Sipavibart ist ein neuer, rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG-Antikörper, der seit Februar dieses Jahres in Deutschland zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlung immundefizient sind, zugelassen ist. Wie der Zulassungstext bereits hergibt, handelt es sich bei dieser Zielgruppe von Sipavibart um diejenigen Patienten und Patientinnen, für die eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus weiterhin eine erhebliche Bedrohung darstellt. Es handelt sich um Patienten und Patientinnen, denen zum Beispiel ein lebenswichtiges Organ transplantiert wurde, die sich aufgrund einer onkologischen Erkrankung in Behandlung befinden, oder diejenigen, die an einer Autoimmunerkrankung leiden.

Auch wenn die Pandemie zum Glück bereits vorbei ist, können bei diesen Menschen dennoch häufiger schwere und langwierige Covid-19-Krankheitsverläufe auftreten, die deren

Grunderkrankung zusätzlich negativ beeinflussen können. Eine Impfung stellt nach wie vor die wichtigste Primärpräventionsmaßnahme gegen Covid-19 dar. Dennoch können gerade diese immundefizienten Patienten und Patientinnen häufig keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz nach einer Impfung aufbauen. Es ist somit die oberste Priorität, die symptomatische Covid-19-Erkrankung bei diesen Patienten und Patientinnen mit Sipavibart zu verhindern. Grundsätzlich ist bei diesen Risikogruppen die Prophylaxe gegenüber einer Behandlung vorzuziehen, um erst gar nicht in eine Situation zu geraten, die für immundefiziente Patienten und Patientinnen kritisch werden könnte.

Sipavibart ist bereits der zweite Wirkstoff, den AstraZeneca nach Tixagevimab/Cilgavimab – einfachheitshalber würde ich gerne den Handelsnamen Evusheld weiterhin benutzen – zur Präexposition prophylaxe gegen Covid-19 entwickelt hat. Sipavibart wurde speziell für besonders vulnerable Hochrisikopatienten und -patientinnen entwickelt und besitzt eine breite Variantenwirksamkeit. Darüber hinaus weist Sipavibart eine längere Schutzdauer von circa sechs Monaten auf. Im deutschen Versorgungskontext ist Sipavibart aktuell die bestmögliche verfügbare medikamentöse Präexposition prophylaxe von Covid-19 mit nachgewiesener klinischer Wirksamkeit gegenüber den zum Zeitpunkt der Studie zirkulierenden Virusvarianten.

Ich möchte nun gerne auf die Besonderheiten der Nutzenbewertung eingehen. Wir haben hier die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zulassungsrelevante Phase-III-Studie SUPERNOVA herangezogen. Diese Studie wurde schon in der Omikron-Ära durchgeführt, die von einer gemischten Variantenlandschaft geprägt ist. Bereits seit Studienbeginn zeigte die damals verwendete Wirkstoffkombination Evusheld keine Wirksamkeit. In Rücksprache mit der Europäischen Zulassungsbehörde ist ein Wechsel des Studienkonzepts vorgenommen worden, und der Kontrollarm von Evusheld wurde auf Placebo umgestellt. Die fehlende Wirksamkeit von Evusheld gegenüber den aktuell vorherrschenden Virusvarianten wurde im G-BA-Beratungsgespräch bestätigt, weshalb der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren festgelegt hat.

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die anfängliche Gabe von Evusheld in der Studie SUPERNOVA ist aus Sicht von AstraZeneca aber ausgeschlossen und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch diesen gemischten Kontrollarm in der Studie sachgemäß. Für die Herleitung des Zusatznutzens in der Zielpopulation wurde gezielt die erstattungsfähige Verordnungspopulation, wir nennen sie im Dossier „VO-Population“, analysiert. Das ist jene stark immundefiziente Patientengruppe, die gemäß der Covid-19-Vorsorgeverordnung bzw. STIKO-Empfehlung trotz Covid-19-Impfung keinen oder keinen ausreichenden Immunschutz aufweist. Obwohl dieser Zuschnitt der bewertungsrelevanten VO-Population nur noch circa ein Drittel der SUPERNOVA-Gesamtpopulation ausmacht, bleiben die positiven Effekte erhalten.

Sipavibart reduziert im Vergleich zur zVT das Risiko für symptomatische Covid-19-Erkrankungen bis Tag 91 bei allen Virusvarianten um 58 Prozent, bei Varianten ohne F456L-Mutation sogar um 86 Prozent. Wenn wir uns die Ergebnisse der Risikoreduktion für symptomatische Covid-19-Erkrankung über alle Varianten bis Tag 181 anschauen, dann liegen diese unter Sipavibart bei 38 Prozent. Gleichzeitig zeigt Sipavibart gegenüber der zVT keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und besitzt somit ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

Ich möchte nun gerne auf die Kommentare des IQWiG und unsere Stellungnahme dazu eingehen: In dem Nutzenbewertungsbericht wurde seitens des IQWiG unter anderem die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert. Konkret ist hier die Frage, ob mit dem Einsatz von Evusheld im Kontrollarm der Studie zu Studienbeginn die zVT adäquat umgesetzt ist. Daher haben wir in der schriftlichen Stellungnahme zusätzlich Sensitivitätsanalysen zum Placebo-Vergleich mit Sipavibart vorgelegt. Das bedeutet, wir haben nur diejenigen Patienten und Patientinnen in die Analyse eingeschlossen, die nach

Anpassung des Studiendesigns Placebo als Kontrolle erhalten haben. Auch in dieser Population sehen wir unter der Verwendung der sogenannten Anhebungsregel gemäß der IQWiG-Methodik statistisch signifikante Wirksamkeitsvorteile für Sipavibart im Vergleich zu Placebo. Diese Auswertung bestätigt zudem die Ergebnisse und Eignung des gemischten Kontrollarms der VO-Population.

Ich komme an dieser Stelle zu meiner Zusammenfassung: Allesamt belegen die vorgelegten Analysen der Studie SUPERNOVA, dass Sipavibart für die besonders vulnerable Zielgruppe nicht nur wirksam, sondern auch gut verträglich ist. Das sehen wir nicht nur in der nutzenbewertungsrelevanten VO-Population mit dem gemischten Kontrollarm, wo anfänglich Evusheld und anschließend Placebo gegeben wurde, sondern auch im alleinigen Placebo-Vergleich mit der Anhebungsregel. Daraus ergibt sich eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der Vergleichstherapie, und folglich leiten wir hier für Sipavibart im Vergleich zur zVT einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Ich bedanke mich an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir für weitere Fragen und Diskussionen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung und Einordnung. Sie haben bereits gesagt, insofern brauche ich die Frage nicht mehr an den pharmazeutischen Unternehmer zu richten, dass Sie das Anwendungsgebiet für Sipavibart insbesondere bei Patienten nach Transplantation in onkologischen Behandlungssituationen und bei Autoimmunerkrankungen sehen. Daraus abgeleitet meine Frage an Herrn Professor Spinner: Welche Patientinnen und Patienten bauen nach Ihrer Einschätzung durch die aktive Immunisierung keinen angemessenen Schutz vor Covid-19 auf? Frau Specht hat auf die immundefizienten Patienten hingewiesen. Gibt es da noch Abstufungen? Gibt es weitere Bereiche, an die man denken könnte?

Die zweite Frage: In der für die Nutzenbewertung ausgewerteten Verortungspopulation aus der SUPERNOVA-Studie haben wir bei 50 Prozent der Patienten keine dokumentierten Covid-19-Impfungen. Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine vollständig immunisierte Patientenpopulation ein? Mit der Einschränkung, dass von Frau Specht ausgeführt wurde, dass bei der auch für die Verordnung Voraussetzung gebenden Einschränkung, dass wir es mit immundefizienten Patienten zu tun haben, hier sicherlich davon auszugehen ist, dass bei 100 Prozent niemals eine vollständige Immunisierung eintreten kann. Vielleicht können Sie das etwas einordnen, Herr Professor Spinner.

Herr Prof. Dr. Spinner (DGI): Vielen Dank, Herr Hecken, für Ihre beiden Fragen. Ich will zunächst mit der Population beginnen. Wir sehen seitens der Fachgesellschaften, wie vom pharmazeutischen Unternehmer und dem IQWiG ausgeführt, vor allem solche Patientinnen und Patienten als besonders von Covid-19 gefährdet an, die nicht durch eine aktive Schutzimmunisierung, suffizient schützbar sind. Das sind insbesondere solche nach Organtransplantationen, hämatologischer Stammzelltransplantation, unter B-Zell-depletierender Therapie oder CAR-T-Zelltherapie, also Patientinnen und Patienten, die eine anhaltende Immunsuppression haben und für die hinreichende Studiendaten vorliegen, dass trotz intensiver aktiver Impfschemata keine suffiziente Immunantwort ableitbar ist.

Zur zweiten Frage: Wir sehen im klinischen Alltag erhebliche Herausforderungen in der Umsetzung der Impfungsempfehlungen zu Covid-19. Wie zu anderen respiratorischen Atemwegserkrankungen ist nach heutigem Stand des Wissens eine wiederholte saisonale Auffrischung im Sinne einer Boosterung erforderlich. Dennoch ist gut in Studiendaten belegt, dass es auch bei Immungesunden im Verlauf nach der Impfung zu nachlassender Immunantwort und damit zu steigendem Infektionsrisiko gegenüber Covid-19 führt.

Frau Specht hat ausgeführt, davon sind insbesondere Patientinnen und Patienten mit anhaltender Grunderkrankung und insuffizientem Ansprechen auf aktive Impfungen

gefährdet, wie beispielsweise hämatologische Patientinnen und Patienten, weil diese nicht nur durch Covid-19, sondern auch durch eine Verzögerung ihrer zugrunde liegenden Grunderkrankungen nicht suffizient medizinisch behandelt werden können. Insofern wäre unsere Einschätzung bezüglich der Population und der zweiten Frage von Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde der Bänke, Patientenvertretung und IQWiG. Gibt es Fragen? – Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In Modul 2 steht, dass erwartet wird, dass Sipavibart durch die verlängerte Halbwertszeit einen Schutz von mindestens sechs Monaten bietet. Wenn man sich die Daten in Modul 1 zum Anteil der Patienten mit symptomatischer Covid-19 ansieht, fällt auf, dass bis Tag 91 im Verumarm hauptsächlich Infektionen mit Virusvarianten aufgetreten sind, die nicht zu den Varianten ohne Mutation zählen. Das ist nachvollziehbar. Das sind die Varianten, gegenüber denen Sipavibart keine oder nur geringe wirksame Neutralisationsaktivität zeigt. Im Zeitraum danach, bis Tag 181, sind dagegen im Verumarm mehr als doppelt so viele Infektionen mit Virusvarianten, gegenüber denen Sipavibart eine Neutralisationsaktivität aufweist, aufgetreten als im Vergleichsarm – 16 versus 7. Wie lässt sich das erklären? Lässt die Wirksamkeit schon nach drei Monaten nach?

Daran anschließend die Frage an die Kliniker: Wie wird das in der Versorgung gehandhabt? Es steht nichts von einer Wiederholungsanwendung in einer Saison.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer möchte für den pU beginnen? Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Ich fange mit der ersten Frage an. Wir sehen, dass es tatsächlich zu Tag 181 bei Varianten mit SARS-CoV-2-Varianten ohne die Mutation keinen statistisch signifikanten Vorteil zeigt. Man kann von einem Powerverlust der Studie ausgehen. Wenn man sich die Gesamtpopulation der Studie anschaut, worauf gepowert wurde, zeigen sich immer noch Vorteile. Weil wir aber ungefähr 30 Prozent, glaube ich, der Studienpopulation für unsere Nutzendossierpopulation betrachten, kann man davon ausgehen, dass Powerverlust daraus zu schließen ist. – Ich glaube, zu der Frage zur Wirksamkeit kann Frau Wähling mehr sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wähling und Herr Professor Spinner. Frau Wähling, bitte.

Frau Dr. Wähling (AstraZeneca): Die Daten zeigen, dass die Wirksamkeit mit den In-vitro-Neutralisationsdaten in Relation gesetzt werden kann. Je höher der ICE-50-Wert ist, das ist der Wert, mit dem der In-vitro-Neutralisationswert angegeben wird, sehen wir in den Daten, dass sich die Wirksamkeit dadurch verkürzt. Das liegt daran, dass man bestimmte Serumkonzentrationen im Blut erreichen muss, abhängig von der Variante, die vorherrscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Spinner zum zweiten Teil: Zweite Gabe?!

Herr Prof. Dr. Spinner (DGI): Vielen Dank, Herr Hecken, Frau Kunz, für die sehr gute Frage. Tatsächlich wäre analog zu anderen Covid-19-Präexpositionsprophylaxe-Regimen eine wiederholte Gabe aus klinischer Sicht erforderlich. In der Studie wurden die 181-tägigen Post-dose-Zeiträume untersucht. Aus klinischer Sicht wäre eine wiederholte Gabe erforderlich. Die große Schwierigkeit im klinischen Alltag liegt heute im Wesentlichen darin, dass nur noch unter 5 Prozent der zirkulierenden Covid-19-Varianten keine F456L-Mutationen aufweisen, weshalb in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von keiner Wirksamkeit des Präparates im jetzigen Alltag auszugehen ist. Grundsätzlich ist das Therapieprinzip für uns in der Klinik für die genannte Population aber durchaus von Interesse. Wie die weitere Entwicklung der Varianten sein wird, das kann niemand vorhersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Nein, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Bickel und Herrn Kranz vom IQWiG. Frau Bickel von der KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe gerade vernommen, dass man davon ausgeht, 95 Prozent tragen Virusvarianten, wogegen dieses Medikament nicht wirkt. Die Frage: Setzen Sie es dann überhaupt ein? Das ist die erste Frage an den Kliniker. Die zweite Frage ist: Ist es wahrscheinlich, dass sich diese zirkulierenden Virusvarianten wieder in die Richtung entwickeln, sodass das Medikament wirken könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Spinner zum ersten real zu beantwortenden Teil und zum zweiten, der, wie Sie schon sagten, ein wenig spekulativ ist, weil Sie gesagt haben, wer weiß, was kommt und wie es sich entwickelt. Herr Professor Spinner.

Herr Prof. Dr. Spinner (DGI): Zunächst zur Frage des klinischen Einsatzes: Tatsächlich erfolgt der Einsatz nach meiner Kenntnis und in Rücksprache mit vielen Kolleginnen und Kollegen in Einzelfallentscheidungen, einfach deshalb, weil heute der zusätzliche Schutzeffekt aufgrund der 95 Prozent zirkulierenden Varianten, die nicht empfindlich sind, hochgradig limitiert ist. Dennoch gibt es Patienten wie beispielsweise nach Organtransplantation oder nach Stammzelltransplantation, die insbesondere in ihren höchst vulnerablen Phasen gefährdet sind. Dort kommt es auf Einzelfallbasisentscheidungen zum Einsatz.

Zur zweiten Frage bezüglich der Entwicklung: Die ist tatsächlich spekulativ und schwierig vorhersagbar. Wir haben während der Omikron-Zeit immer wieder Veränderungen von Varianten gesehen. Es gibt neue Berichte über neue Varianten, die aufkommen. Es ist denkbar, dass diese F456L-Mutation, die für die Resistenz gegenüber Sipavibart verantwortlich ist, im Verlauf wieder verschwindet. Stand heute ist das zumindest bei uns anhand der gemeldeten zirkulierenden Varianten nicht der Fall. Es ist aber auch nicht grundsätzlich auszuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte gerne kurz auf das Eingangsstatement des pharmazeutischen Unternehmers eingehen. Dort wurde auf die Anhebungsregel abgestellt. Ich möchte dazu gerne sagen, dass in der VO-Population im Interventionsarm 100 Prozent das Sipavibart erhalten haben und im Vergleichsarm rund 70 Prozent das Tixagevimab/Cilgavimab und nur 30 Prozent Placebo. Somit entspricht der Vergleichsarm in der VO-Population nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Sie verwenden die Anhebungsregel. Mit der Anhebungsregel kann in gewissen Datensituationen nachgewiesen werden, dass mit der Bildung einer Teilpopulation ein Powerverlust einhergeht. Es kann damit aber nicht nachgewiesen werden, dass eine Behandlung mit Tixagevimab/Cilgavimab mit einer Behandlung mit Placebo bzw. beobachtendem Abwarten gleichzusetzen ist. Das ist aus unserer Sicht insofern nicht notwendig, weil in der Studie ein relevanter Anteil der Personen mit Placebo behandelt wurde und die Fragestellung somit direkt beantwortet werden kann.

Sie haben uns diese relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung vorgelegt, leider nur in der Form von SAS-Outputs ohne die Verwendung von Lesezeichen oder begleitendem Text. Dazu möchte ich anmerken, dass das grenzwertig ist und nicht den Anforderungen einer strukturierten Aufbereitung gemäß den Modulvorlagen entspricht. Uns ist dennoch darin aufgefallen, dass Sie für die schweren UE getrennt nach SOC und PT keine Auswertung

für den Zeitraum bis Tag 90 nach erster Dosis für den Vergleich mit Placebo eingereicht haben. Daher meine Frage: Wieso fehlen diese Auswertungen, und können Sie die noch nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pharmazeutischen U? – Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Zu Tag 90 haben wir mit den Stellungnahmen die Auswertungen zu der Sicherheit sowohl für die Placebo- als auch für die VO-Population nachgereicht. Oder habe ich Ihre Frage falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich vermute ja. Ich habe verstanden, dass Herr Kranz kritisiert hat, dass Sie erst zu Tag 90, oder Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Für die Gesamtraten der schweren UE haben Sie das vorgelegt, aber nicht für die Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene. Das sind die Auswertungen, die uns fehlen. Die brauchen wir ebenso bis Tag 90, weil danach nur noch die schweren UE mit einem Kausalzusammenhang erhoben wurden und wir daher die nicht heranziehen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt verstehe ich es auch.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Diese Daten wurden bereits mit dem Dossier eingereicht und befinden sich im Anhang Modul 4G, die Auswertung zu SOC/PT zu Tag 90.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Aber nicht für den Vergleich ausschließlich der mit Placebo behandelten Patienten. Die fehlen uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Terzieva.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Das muss ich nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Könnten Sie das gegebenenfalls noch nachreichen?

Frau Specht (AstraZeneca): Wir prüfen das gerne und schauen, was wir machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kranz: Eine weitere Frage habe ich, wenn ich darf.

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

Herr Dr. Kranz: Uns ist in dieser Teilpopulation, also der Teilpopulation, in der nur gegenüber Placebo verglichen wurde, ein Ungleichgewicht zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm aufgefallen. Im Interventionsarm sind 221 Patienten und im Vergleichsarm nur 168. So ein Ungleichgewicht würde man bei einer Eins-zu-eins-Randomisierung nicht erwarten. Haben Sie dafür eine Erklärung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Die Randomisierungssequenz wurde vorab festgestellt, wer Kontrolle und wer Sipavibart bekommt. Wir hatten eine Umstellung des Protokolls im Juni 2023. Nichtsdestotrotz kam es zu individuellen Umstellungen in unterschiedlichen Zentren, sodass wir für diese Auswertung immer davon ausgegangen sind, dass mit der letzten Dosis der Evusheld-Therapie alle Patienten zentrumsindividuell in die Analyse eingeschlossen wurden. Deshalb haben diese Patienten so, wie es in der Randomisierungssequenz stand, ob sie Placebo bzw. Kontrolle oder Sipavibart bekommen – – Deshalb gehen wir nicht von einer Brechung der Randomisierung aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Okay, ich nehme das so zur Kenntnis. Wir hätten auch nicht erwartet, dass es tatsächlich zu einem Bruch der Randomisierung gekommen ist. Uns ist schlicht dieses Ungleichgewicht aufgefallen. Daher wollte ich das einmal nachfragen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch zwei Fragen, eine zielt in die Richtung der Frage von Herrn Kranz zu den unerwünschten Ereignissen. Ein Kritikpunkt betraf die Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen. Sie haben Daten zu Tag 103 nachgereicht. Wir haben uns gefragt, bei den Analysen zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT gab es statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Sipavibart. Sie haben geschrieben, dass die Unterschiede nicht klinisch relevant sind. Wir möchten gerne wissen, wie Sie zu dieser Einschätzung gekommen sind. Anhand der Daten kann man das nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer macht das?

Frau Specht (AstraZeneca): Ich glaube, wir haben die Frage nicht ganz verstanden. Frau Kunz, wenn Sie das noch einmal kurz konkretisieren könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ja, gern. Sie haben die Daten zu den unerwünschten Ereignissen nachgereicht. Anhand der Daten haben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Sipavibart bei den Endpunkten nach SOC und PT gezeigt. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass diese Unterschiede nicht klinisch relevant sind. Für uns war nicht ersichtlich, wie Sie zu dieser Einschätzung gekommen sind. Deshalb hätten wir gerne noch einmal gefragt.

Frau Dr. Wähling (AstraZeneca): Für den PT Grippe ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten von Sipavibart, wie Sie gerade gesagt haben, zum Tag 103. Jedoch gibt es weder eine biologische Rationale noch Hinweise für einen medizinischen Zusammenhang für das Auftreten von Grippe mit Sipavibart. Daher sehen wir da keinen Zusammenhang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Ich lasse das jetzt so stehen. Es war erstens nicht nur bei Grippe, es waren auch noch andere Punkte. Das ist Ihre Einschätzung. Aber es ist mit Relevanzschwelle nicht getestet worden, wie Sie zu dieser Einschätzung gekommen sind. Das nehme ich aus der Antwort mit.

Frau Dr. Wähling (AstraZeneca): Doch, es ist mit der Relevanzschwelle begründet. Die Daten liegen im Dossier bzw. in der Stellungnahme vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Kunz, noch eine Frage?

Frau Dr. Kunz: Das werde ich prüfen. Ich habe eine zweite Frage.

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

Frau Dr. Kunz: Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme Auswertungen unter Anwendung der Treatment Policy Strategie nachgereicht. Laut der IQWiG-Nutzenbewertung erfolgte bei der ursprünglichen Dateneinreichung eine Zensierung bei Personen, bei denen eines der folgenden Ereignisse eingetreten ist: Entblindung, Gabe eines weiteren Präparats sowie gegebenenfalls Covid-19-Ereignisse mit Virusvarianten mit F456L-Mutation oder fehlende Sequenzierungsergebnisse.

Zu den Daten haben wir drei Fragen: Zum einen: Können Sie sagen, bei wie vielen Personen eine Zensierung erfolgte? Wurde bei der Zensierung bei Personen, bei denen eine Infektion mit einer Virusvariante mit der Mutation erfolgte, diese Infektion nicht mitgezählt? Oder wurde ab dieser Infektion diese Person zensiert? Das ist die zweite Frage. Die dritte Frage: Gab es Personen, die ein weiteres Covid-19-Präparat zur Präexposition prophylaxe erhalten haben? Wenn ja, welches Präparat haben sie erhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Terzieva, bitte.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Ich möchte das kurz erklären. Wir haben im Dossier einmal eine While-On-Treatment-Analyse dargestellt. Das ist die Analyse, die primär in der SAP vordefiniert war. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse – das ist diese Treatment-Strategy-Analyse – ausgewertet. Bei dieser Analyse wurden bestimmte Patienten zensiert. Die Gründe dafür wurden gesagt. Eventuell war die Verblindung nicht mehr gegeben, oder es wurde ein anderes Präparate zur Prophylaxe gegeben. Wir haben sowohl die erste als auch die zweite Analyse mit dem Dossier eingereicht.

Wir haben drei Patienten, die Remdesivir erhielten, alle drei sind im Kontrollarm. Zwei Patienten erhielten Nirmatrelvir und Ritonavir, beide im Kontrollarm. Das ist zur Analyse Tag 90. Zu Tag-180-Analysen haben wir vier Patienten, die Remdesivir bekommen haben, alle im Kontrollarm, und dann haben wir drei Patienten, die Nirmatrelvir plus Ritonavir, ein Patient im Sipavibart-Arm und zwei Patienten im Kontrollarm, und dann haben wir einen Patienten im Kontrollarm, der Molnupiravir bekommen hat. Insgesamt haben wir 109 Zensierungen im Sipavibart-Arm, die ein anderes Medikament bekommen haben, und 97 sind im Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, reicht Ihnen das?

Frau Dr. Kunz: Ja, das war ganz informativ, weil anhand der nachgereichten Daten nicht ersichtlich war, wie viele Personen das betroffen hat. Zu der anderen Frage: Können Sie sagen, ob und wenn ja wie viele Patienten aufgrund einer Infektion mit einer Virusvariante mit Mutation zensiert wurden?

Frau Terzieva (AstraZeneca): Ich habe auf meiner Liste keine Patienten, die aus diesem Grund zensiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Frau Specht, ich gebe Ihnen die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen, was wir in der letzten halben Stunde besprochen haben. Bitte schön.

Frau Specht (AstraZeneca): Sehr gerne und vielen Dank für diese Möglichkeit, Herr Professor Hecken. Ich glaube, wir haben hier zwei wesentliche Aspekte diskutiert, zum einen, was die Versorgungsrelevanz von Sipavibart in der jetzigen Situation ist. Wir haben leider alle keine Glaskugel und können nicht in die Zukunft schauen. Tatsächlich ist die Entwicklung der Virusvariantenlandschaft sehr schwer vorhersagbar. Wie wir von Experten gehört haben, stellt Sipavibart momentan für einzelne individuelle Patienten die einzige und bestmögliche Therapiemöglichkeit in einer sehr vulnerablen Therapiesituation dar. Ob das für mehrere Patienten in Zukunft infrage kommt, lässt sich, wie gesagt, sehr schwer vorhersagen.

Nichtsdestotrotz müssen wir uns heute mit der Fragestellung der Nutzenbewertung beschäftigen. Auch hier sind die Gegebenheiten etwas erschwert. In dieser sehr dynamischen Virusvariantenlandschaft haben wir versucht, mit dieser Studie in die Entwicklung einzusteigen, die mit einer sehr dynamischen Entwicklung verbunden ist.

Wie bereits anfangs erläutert, haben wir mit Evusheld gestartet, und das Studienkonzept war zu Beginn der Studie anders geplant. Wir mussten innerhalb weniger Monate auf den Placebo-Vergleich umstellen, was sehr rasch erfolgte. Jetzt stellt sich die Frage, wie wir im Rahmen der Nutzenbewertung diese Fragestellung adäquat bedienen können. Wir haben mit den Vertretern vom IQWiG diskutiert, inwiefern hier die Anhebungsregel anzubringen ist. Die Anhebungsregel könnte genau in diesen Situationen greifen, in denen wir aufgrund der Fragestellung der Nutzenbewertung angewiesen sind, die ursprünglich relevante Population sehr stark zusammenzuschneiden. Wir sprechen hier von circa einem Drittel der Verordnungspopulation, die für den Vergleich mit dem Placebo infrage kommt.

Aus unserer Sicht können wir hier die Anhebungsregel sehr wohl anwenden und den zustande gekommenen Powerverlust dadurch kompensieren, sodass wir auch im Placebo-Vergleich statistisch signifikante Ergebnisse claimen können. Das haben wir nur als eine Sensitivitätsanalyse und als Prüfungskonzept unserer ursprünglichen Analyse eingereicht, die den gemischten Kontrollarm berücksichtigt. Diesen gemischten Kontrollarm sehen wir konform mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil Evusheld, wie angedeutet wurde, bereits zu Beginn der Studie nicht wirksam war. Deshalb können wir die Analysen zu der gemischten zVT hier sehr wohl für die Nutzenbewertung anbringen. Das zu diesem komplexen Zusammenhang. Ich hoffe, wir konnten etwas Licht ins Dunkel bringen und bedanken uns für die angeregte Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Sie, Herr Professor Spinner, für die Beantwortung der Fragen. Wir können damit diese Anhörung beenden. Wir werden das natürlich diskutieren. Sie wollten nach den SOC und PT-Ebene schauen. Wenn da noch etwas verfügbar wäre, wäre das gut. Ich bedanke mich, schließe die Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:55 Uhr