



Mündliche Anhörung

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

hier: Remdesivir (D-665)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. August 2021
von 11:00 Uhr bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma Gilead Sciences GmbH:

Herr Kandlbinder
Frau Streicher
Frau Dransfeld

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP):

Herr Prof. Dr. Bauer
Frau Prof. Dr. Slevogt

Angemeldete Teilnehmende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Dr. Salmen
Frau Dr. Dach

Angemeldete Teilnehmende der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Herr Dr. Schierholz
Frau Dr. Lehmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma AG:

Herr Dr. Csintalan
Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

Frau Schlimbach
Frau Dietz

Angemeldete Teilnehmende der Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:

Frau Weihing
Frau Wallisch

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

Herr Dr. Jensen
Herr Dr. Jumpertz

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich grüße Sie heute zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V. Ich will mich ihnen kurz vorstellen. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA und vertrete Herrn Professor Hecken, der heute nicht anwesend sein kann. Ich bin der stellvertretende Vorsitzende des Unterausschusses Arzneimittel.

Die mündliche Anhörung zur Nutzenbewertung bezieht sich auf den Wirkstoff Remdesivir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die älter als 12 Jahre sind, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Neben dem Hersteller haben eine schriftliche Stellungnahme eingereicht die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, die DGI, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGP, sowie die DGHO, darüber hinaus AbbVie, Boehringer, GSK, Lilly, Medac, MSD, Roche sowie der vfa.

Wir führen wie immer Wortprotokoll. Deshalb sind wir formell gezwungen, die Anwesenheit abzufragen. Für den pU sind Herr Kandlbinder, Frau Streicher und Frau Dransfeld zugeschaltet, von der DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. von Lilienfeld-Toal, von der DGP Herr Professor Dr. Bauer und Frau Professor Dr. Slevogt, von der AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Wille, von MSD Sharp Frau Dr. Salmen und Frau Dr. Dach, von Lilly Herr Dr. Schierholz und Frau Dr. Lehmann, von Roche Herr Dr. Csintalan und Frau Dr. Luig, von AbbVie Frau Schlimbach und Frau Dietz, von Glaxo Frau Weihing und Frau Wallisch, von Boehringer Herr Dr. Jensen und Herr Dr. Jumpertz sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Seien Sie uns alle herzlich willkommen.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Kandlbinder, Sie haben das Wort.

Herr Kandlbinder (Gilead): Vielen Dank. – Guten Morgen an alle! Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte. Zunächst darf ich uns als Team kurz vorstellen. Frau Dransfeld ist in unserer Market-Access-Abteilung für die Bereiche HIV, Lebererkrankung und Remdesivir verantwortlich. Frau Streicher ist Biostatistikerin und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Johannes Kandlbinder; ich leite den Bereich Market Access bei Gilead.

Wir sprechen heute über den Wirkstoff Remdesivir. Er ist unter dem Namen Veklury das erste Medikament, das für die Behandlung von COVID-19 zugelassen wurde, und zwar bedingt im Juli 2020 im Rahmen eines rollierenden Verfahrens, damals sicherlich in einer außergewöhnlichen Situation. Bevor Frau Dransfeld zu den inhaltlichen Aspekten konkret Stellung nimmt, würde ich gerne etwas zur Gesamtsituation sagen.

Alle klinischen Studien zu Remdesivir wurden mitten in der ersten Infektionswelle und damit in einer pandemischen Ausnahmesituation durchgeführt. Das führt per se zu verschiedenen Limitationen hinsichtlich der Evidenz zu Remdesivir, die wir mit dem Dossier vorgelegt haben bzw. vorlegen konnten. Woher rühren diese Limitationen? Zum einen mussten potenzielle Therapieoptionen schnellstmöglich auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden. In der Regel waren das recycelte Substanzen, die nicht originär für die Behandlung von COVID-19 entwickelt worden waren. Zum anderen war das Ziel der Studien, kurzfristig klinische Evidenz zu generieren, um den betroffenen Menschen eine potenziell wirksame Therapie zukommen zu lassen, und das zu einem Zeitpunkt, zu dem das Wissen um die Erkrankung und den Erkrankungsverlauf noch sehr limitiert war. Genau in dieser Situation wurden die Studien für Remdesivir aufgesetzt, und zwar nicht nur von Gilead, sondern vor allem auch von unabhängigen Organisationen. Von den insgesamt im Dossier vorgelegten Studien zu Remdesivir war nur eine Studie in der Verantwortung von Gilead. Drei hingegen waren Studien von Dritten. Aus

der einen Gilead-Studie, die wir vorlegen konnten, konnten zudem nur weniger als 20 Prozent der Studienpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil die anderen 80 Prozent aus anderen Versorgungskontexten kamen.

Um eine sehr rasche und breite Implementierung der Studien zu ermöglichen, mussten Studiendesigns und Auswertungsprotokolle zudem möglichst einfach gehalten werden. In der Folge wurden Daten, die für die Nutzenbewertung von Remdesivir relevant gewesen wären, damals schlichtweg nicht erfasst und/oder nicht berichtet. Während wir Daten aus unseren eigenen Studien nachträglich extrahieren können, können Ergebnisse aus den Studien Dritter nur entsprechend der jeweiligen Datenverfügbarkeit berichtet werden. Glücklicherweise lag am Ende trotz aller beschriebenen Limitationen eine ausreichend belastbare Datenbasis aus randomisierten kontrollierten Studien vor, die die Nutzenbewertung und die Ableitung eines Zusatznutzens für Remdesivir möglich machten.

Gerade vor diesem komplexen Hintergrund freuen wir uns sehr, dass das IQWiG für die Patienten mit Low-Flow-Sauerstofftherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen feststellen konnte. Für die Patienten mit High-Flow-Sauerstofftherapie bzw. nichtinvasiv beatmete Patienten gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Ihr Verständnis vorausgesetzt, Herr Zahn, würde ich an dieser Stelle an Frau Dransfeld übergeben, die einige Aspekte aus der Nutzenbewertung inhaltlich aufgreifen würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sehr gern, Frau Dransfeld, bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Ganz herzlichen Dank. – Schönen guten Morgen auch meinerseits in die Runde! Es gibt zwei Themen, die ich an dieser Stelle gern vertiefen würde. Das ist zum einen das Thema, das Herr Kandlbinder bereits angerissen hat, nämlich das Thema nutzenbewertungsrelevante Studien, hier mit dem Fokus auf SOLIDARITY. Hier würde ich auf das Thema Datenverfügbarkeit eingehen. Das zweite Thema, in das ich gerne einsteigen würde, ist das Thema Nutzenbewertung der Zulassungspopulation. Abschließend würde ich das Thema Umsetzung der zVT und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den heutigen Versorgungskontext aufgreifen. Das würde ich in der Tat kurzhalten, da ich glaube, dass hier im Grundsatz Einigkeit herrscht.

Ich möchte mit den Studien beginnen und kurz einführen. Herr Kandlbinder hat es gesagt: Es lagen insgesamt vier randomisierte klinische Studien zu Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie vor. Drei der vier Studien waren Studien Dritter. Das bringt entsprechende Herausforderungen mit sich, was die Datenverfügbarkeit angeht. Die wichtigste Studie, die primäre Zulassungsstudie, die ACTT-1, wurde vom NIAID durchgeführt. Mir ist wichtig, etwas zur Datenverfügbarkeit klarzustellen, weil das IQWiG im Bericht nachvollziehbarerweise nachgehakt hatte. Wir hatten Zugriff auf die Daten, die entsprechend des statistischen Analyseplans präspezifiziert und damit verfügbar waren. Auf dieser Datenbasis haben wir einen eigenen Gilead-Studienbericht erstellt, den wir vollumfänglich vorgelegt haben. Wir hatten aber keinen Zugriff auf patientenindividuelle Daten und konnten daher keine weitergehenden Analysen, wie in der Formatvorlage gefordert, für die Zulassungspopulation erstellen. Das betrifft insbesondere die unerwünschten Ereignisse.

Die zweite Studie, ebenfalls eine Studie Dritter, war die CAP-2. Das ist eine chinesische Studie, die in Wuhan durchgeführt wurde. Aufgrund der sehr stringenten Maßnahmen und damit sinkenden Infektionszahlen konnte diese Studie nicht mehr voll rekrutiert werden und wurde vorzeitig abgebrochen. Hier hatten wir Zugriff auf die publizierten Daten.

Des Weiteren gibt es die Studie 5774; das ist die einzige Gilead-Studie. Verglichen wird in dieser Studie die Gabe von Remdesivir über fünf Tage, über zehn Tage als Add-on zur Standardtherapie, mit der Standardtherapie allein. Eigentlich sollten in diese Studie nur Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf eingeschlossen werden. Allerdings – das war für uns ein glücklicher Umstand – wurden rund 15 Prozent der Patienten zur Baseline doch mit zu-

sätzlichem Sauerstoff versorgt, sodass wir die Daten zu diesen Patienten entsprechend der Zulassung extrahieren und vorlegen konnten.

Zu guter Letzt: Die SOLIDARITY-Studie ist eine WHO-Studie, in der ausschließlich die Mortalität erfasst wurde. Weitere Endpunkte wurden nicht berichtet. Herr Kandlbinder hat eingeführt, dass die Studiendesignmethodik der damaligen Situation geschuldet war. Das betrifft insbesondere die SOLIDARITY. Hier hatten wir nur Zugriff auf die Vorpublikation.

Das IQWiG hat die SOLIDARITY aus zwei Gründen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, zum einen, weil die medizinische Versorgung, zum Beispiel Beatmungskapazitäten, intensivmedizinische Kapazitäten, in vielen der eingeschlossenen Länder nicht mit Deutschland vergleichbar waren und damit die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gegeben ist. Das zweite Argument des Nichteinschlusses war, weil die Teilpopulationen nicht nach Beatmungsstatus getrennt ausgewertet wurden. Hier ganz konkret: Es wurden nicht die Patienten mit Low-Flow- bzw. High-Flow-Sauerstofftherapie zur Baseline getrennt ausgewertet.

Zum ersten Punkt. Grundsätzlich sehen wir das genauso. Die Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgung und damit die Übertragbarkeit ist sicher in vielen Ländern fraglich. Wir haben bei der Erstellung des Dossiers lange diskutiert, ob die Studie einzuschließen ist oder nicht. Wir haben uns aus folgenden Gründen dafür entschieden: Neben den Ländern, die nicht vergleichbar sind, wurde die Studie auch in Europa durchgeführt, in Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, und auch in Kanada. Das heißt, insgesamt wurden 26 Prozent der hier relevanten Patienten – also Remdesivir und Standard of Care – in Ländern behandelt, deren Versorgungskontext vergleichbar ist. Des Weiteren erfolgte die medizinische Basisversorgung – Beatmung, intensivmedizinische Betreuung – in beiden Studienarmen gleichermaßen. Insofern würden die Ergebnisse in beiden Armen gleichgerichtet beeinflusst werden, sei es positiv oder negativ. Das heißt, der relative Unterschied ist durchaus noch aussagekräftig. Auch in den verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien, die es gibt, darunter auch die deutsche S3-Leitlinie, wurde die SOLIDARITY berücksichtigt.

Zum zweiten Punkt. Leider sind aus der SOLIDARITY keine getrennten Ergebnisse nach Low-Flow und High-Flow verfügbar, aber es liegen auf jeden Fall Mortalitätsdaten für die Zulassungspopulation vor, die eine Aussage zur Wirksamkeit von Remdesivir in dem hier relevanten Anwendungsgebiet zulassen, und das basierend auf immerhin gut 1.800 Patienten pro Arm. Insofern spricht das unserer Auffassung nach – da gehen wir mit dem IQWiG konform – absolut gegen den Einschluss von SOLIDARITY, aber es spricht auch einiges dafür.

Das zweite Thema, das ich gern vertiefen würde, ist die Bewertung der Zulassungspopulation. Aufgrund der ausgeprägten Effektmodifikation für das Merkmal Beatmungsstatus zur Baseline für die Mortalität hat das IQWiG die Teilpopulationen, also Low-Flow vs. High-Flow bzw. nichtinvasive Beatmung von vornherein für alle Endpunkte komplett getrennt betrachtet. Daraus ergibt sich eine eindeutige Bewertung: Zusatznutzen für die Low-Flow-Patienten und kein Zusatznutzen für die High-Flow- und die nichtinvasiv beatmeten Patienten.

Wir haben im Dossier zunächst ganz klassisch die Zulassungspopulation ausgewertet und dann auf Effektmodifikation durch Subgruppenmerkmale untersucht. Für die Zulassungspopulation ergibt sich in der Tat ein konsistenter Vorteil für Remdesivir in allen betrachteten Endpunkten. Wir sehen den Vorteil bei der Mortalität, beim Anteil der genesenen Patienten. Wir haben uns zusätzlich noch die Verbesserung des klinischen Status angesehen, operationalisiert als Verbesserung um ≥ 2 Kategorien auf der jeweiligen Originalskala. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil.

Zusätzlich haben wir noch Sensitivitätsanalysen durchgeführt, zum einen zu den Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden, und zum anderen zur Progression in die invasive Beatmung oder ECMO. Hier zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Remdesivir, immer bezogen auf die Zulassungspopulation.

Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Beatmungsstatus zur Baseline zeigt sich nur für die Mortalität, aber eben nicht für die anderen patientenrelevanten Endpunkte. Auf dieser Basis haben wir im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für die komplette Zulassungspopulation abgeleitet.

Abschließend noch ganz kurz zum Thema Umsetzung der zVT und damit einhergehend Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der ersten Welle auf die heutige Situation. Das kann ich, wie angekündigt, sehr kurz machen; denn ich glaube, dass wir hier Konsens haben. Die vom G-BA festgelegte zVT war eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Hier sollten insbesondere medikamentöse Antikoagulanzen, Dexamethason, als auch nicht medikamentöse Therapien, zum Beispiel Sauerstoffbeatmung, berücksichtigt werden. Die zVT ist somit eine patientenindividuelle, symptomatisch orientierte Basistherapie, die komplett patientenindividuell eingesetzt wird. Welche Basistherapie im Einzelfall wie verwendet wurde und ob leitliniengerecht behandelt wurde, können wir nicht bewerten. Das ist aber im Hinblick auf die Umsetzung der zVT nicht wirklich relevant. Denn bei der zVT geht es darum, ob eine entsprechende Basistherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt ist, und das war der Fall. Die Basistherapie wurde in beiden Studienarmen eingesetzt, sodass sich ein potenzieller Effekt immer gleichgerichtet auswirken würde und der relative Unterschied damit gleich bliebe.

Damit einher geht die letzte Frage, die ich ansprechen möchte, nämlich inwieweit die Studiendaten auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind, da sich die Behandlung von Patienten mit COVID-19 verändert und auch verbessert hat. Das ist grundsätzlich sicher so, allerdings bezieht sich die vermutlich größte Weiterentwicklung auf den Einsatz von Kortikosteroiden und damit nicht unbedingt auf die Population, die hier relevant ist. Die RECOVERY-Studie hat für Dexamethason eindrücklich gezeigt, dass der Effekt von Dexamethason mit der Krankheitsschwere zunimmt. Man sieht in der Studie die größte Sterblichkeitsreduktion bei den invasiv beatmeten Patienten. Das ist jedoch eine Population, für die Remdesivir gar nicht mehr zugelassen ist und die damit nicht Teil der Bewertung ist. Im Umkehrschluss heißt das: Je moderater die Patienten erkrankt sind, desto weniger Einfluss hat die Dexamethason-Behandlung. Vor diesem Hintergrund halten wir einen potenziellen Einfluss auf die hier relevante Patientenpopulation für eher vernachlässigbar. Zudem war Dexamethason schon damals Bestandteil der Basistherapie und ist in den Studien durchaus eingesetzt worden, in den einzelnen Studien jeweils unterschiedlich, aber innerhalb der Studien auf jeden Fall vergleichbar.

Damit wäre ich mit meinen Ausführungen am Ende und bedanke mich sehr für die Aufmerksamkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld, für diese Ausführungen. – Ich habe daran anknüpfend an die Kliniker vier Fragen.

Erstens. Aufgrund welcher Parameter wird entschieden, welche Sauerstofftherapie – Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie – ein Patient erhält? Zweitens. Bei welchen Patienten wird in der klinischen Praxis Remdesivir eingesetzt und zu welchem Zeitpunkt? Gibt es Überschneidungen mit der Initiation einer Dexamethason-Therapie? Drittens. Spiegelt die in den Studien eingesetzte Hintergrundtherapie – zum Beispiel Dexamethason – den derzeitigen Versorgungsstandard wider? Viertens. Spielt der Beatmungsstatus – Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie – derzeit bei der Therapieentscheidung für oder gegen Remdesivir eine Rolle?

Das sind meine vier Fragen, die sich auch unmittelbar an die Stellungnahme anschließen, die Frau Dransfeld eben abgegeben hat. Zunächst hat sich Herr Professor Mühlbauer gemeldet. Bitte sehr.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte mich nicht vordrängen; Sie haben die Kliniker angesprochen, und ein solcher bin ich bekannterweise nicht. Ich wollte einen Kommentar zur Interpretation der Studiendaten und zum Heranziehen von Studien direkt im Anschluss

an Frau Dransfeld abgeben, würde das aber gerne zurückstellen, wenn Sie sagen, Sie rufen zunächst die Kliniker auf; denn das ist eine sehr wichtige Frage. Die Leitlinien weltweit sind heterogen, was die Einstellung gegenüber Remdesivir grundsätzlich und zum richtigen Zeitpunkt oder nicht mehr richtigen Zeitpunkt angeht, sodass man da überhaupt keine homogene Antwort erwarten kann. Dementsprechend würde ich zurückgehen und den Klinikern den Vortritt lassen, wenn sie das beantworten wollen. Mein genereller Eindruck aus Gesprächen mit Intensivmedizinern ist, dass Remdesivir tatsächlich nur noch begrenzt, wenn überhaupt eingesetzt wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mühlbauer, ich komme auf Sie zurück, wenn Sie gestatten.

(Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke!)

Ich nehme gern Ihren Vorschlag auf und erteile Herrn Professor Bauer das Wort.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Vielen Dank. – Ich bin als Kliniker angesprochen und darf als Kliniker antworten. Es gibt zwei Therapieprinzipien bei dieser Infektion ohne Hintergrundimmunität. Das eine ist die Reduktion der Viruslast, das andere ist die Begrenzung der Inflammation, die durch diese Infektion verursacht wird. Wir haben versucht, in den Leitlinien einen zeitlichen Zusammenhang herzustellen, eine zeitliche Ordnung. Das heißt, in der frühen Phase kann man versuchen, die Viruslast zu senken, in der späten Phase – nach circa acht Tagen – sollte der dadurch verursachte Schaden durch die Einführung einer antientzündlichen Therapie begrenzt werden; das ist das Kortison.

Ich will versuchen, Ihre erste Frage zu beantworten: Wonach richtet sich High- oder Low-Flow-Sauerstofftherapie? Hierzu gibt es ein Stufenschema. Wir nehmen die periphere Sättigung oder den Gehalt des Sauerstoffs im Blut als Parameter, führen Sauerstoff zu und schauen, ob wir in einen vertretbaren Bereich, zum Beispiel > 92 Prozent Sauerstoffsättigung, kommen, mit einer akzeptablen Atemarbeit, das heißt, der Patient sollte nicht mehr als 30-mal pro Minute ein- und ausatmen. Das bedeutet, die Atemarbeit muss deutlich sinken. Wenn das nicht erreicht wird, wird die nächste Stufe eingeführt, zum Beispiel High-Flow-Sauerstofftherapie. Das ist in Deutschland auch nach der Einführung der Leitlinien relativ schlecht standardisiert. Es gibt dafür aber ein Schema.

Wir setzen Remdesivir sehr früh im Krankheitsverlauf bei Patienten ein, die sauerstoffpflichtig und krankenhauspflchtig sind, um außerhalb der Intensivstation dieses Medikament zu platzieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Kann ich auch einen Kommentar von anderen Klinikern hören? – Frau Professor Lilienfeld-Toal, bitte schön.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Vielen Dank. – Ich würde an das anknüpfen, was Professor Bauer gesagt hat. In der Tat haben die Therapieoptionen zwei unterschiedliche Zielrichtungen, einmal die Viruselimination und einmal die Begrenzung der Inflammation. Die Viruselimination soll möglichst früh erfolgen. Das heißt, es ist vor allem in der klinischen Praxis ein Kollektiv, von dem man erwartet, dass es möglicherweise einen schwereren Verlauf hat. Das spiegelt sich ein bisschen in den spezifischeren Leitlinien wider. In der DGHO-Leitlinie zum Beispiel wird Menschen mit einer Krebserkrankung Remdesivir relativ klar empfohlen, weil wir wissen, dass das eine Gruppe ist, die einen schwereren Verlauf entwickelt und deswegen das Ziel, das Virus zu eliminieren, relativ hochrangig ist. Wie ich es erlebe, wird eine solche Abwägung in der Praxis gemacht, es wird individuell geschaut: Ist das ein Patient oder eine Patientin mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf oder nicht? Entsprechend wird Remdesivir eingesetzt, und zwar vor der Intensivstation. Das ist in der Praxis meines Erachtens komplett angekommen.

Dexamethason hingegen wird nach meinem Erleben – ich weiß nicht, wie Herr Bauer das sieht; ich könnte mir aber vorstellen, dass er es unterstützt – breiter eingesetzt, weil die Effektivität langfristig überzeugender zu sein scheint und es einfacher einzusetzen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor von Lilienfeld-Toal. – Frau Bickel von der KBV hat sich gemeldet.

Frau Bickel: Ich hätte eine Rückfrage. Gibt es die Subgruppenunterteilung nach Low-Flow oder High-Flow aufgrund des Sauerstoffgehalts? Ich könnte mir eher vorstellen, dass es etwas mit der Schwere der Erkrankung zu tun hat, warum sich der Effekt bei den High-Flow-Patienten nicht mehr zeigt. Wie erklären Sie sich, dass es die unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien gab?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bauer hat sich dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Die Schwere der Erkrankung ist ein Kontinuum. Das heißt, wenn die Patienten sehr spät im Infektionsverlauf kommen, sind sie bei Aufnahme vielleicht schon High-Flow-pflichtig. Dann hat man bereits eine schwerere Erkrankung. Wie die Kollegin Lilienfeld-Toal das gerade geschildert hat: Der entscheidende Punkt für den Einsatz von Remdesivir ist dann, wenn die Patienten noch nicht schwer krank sind, das heißt in einem frühen Stadium der Erkrankung. Das heißt, wir können es nur im Krankenhaus geben, und wir haben die Variable, wann die Patienten ins Krankenhaus kommen, nicht in der Hand. Das heißt, wir müssen jedes Mal, wenn jemand kommt, außerhalb der Intensivstation eine Abschätzung machen. Prinzipiell ist High-Flow, wenn er korrekt angewendet wird und nicht gleich bei Patienten, die ihn vielleicht gar nicht benötigen, aus meiner Sicht ein Maß für die Schwere der Erkrankung und damit auch für die zeitlich fortgeschrittene Infektion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt hat sich Herr Blindzellner vom GKV-Spitzenverband gemeldet. Bitte schön.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu den beiden Komplexen von Herrn Bauer und Frau von Lilienfeld-Toal. Es geht um den Einsatz von Dexamethason. Frau von Lilienfeld hat gesagt, es wird tendenziell früher eingesetzt. Könnten Sie das etwas konkreter sagen? Wo würden Sie zum Beispiel hinsichtlich Sauerstoffsättigung oder Erkrankungsschwere die Grenze sehen: Da sollte man, und dort sollte man noch nicht Dexamethason einsetzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau von Lilienfeld.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Dann bin ich missverstanden worden. Ich wollte nicht sagen, dass Dexamethason in dem Sinne früher eingesetzt wird als Remdesivir in der klinischen Praxis, sehr wohl aber breiter, dass mehr Menschen Dexamethason erhalten, wenn die klinisch betreuenden Kollegen der Auffassung sind, dies ist ein Patient mit einer moderaten COVID-19-Pneumonie, also einer wirklichen Sauerstoffpflichtigkeit bis hin zu High-Flow. Der stärkste Effekt war wirklich bei den Beatmeten. Das heißt, das zieht sich weiter hin in die Intensivstation. Die Population ist einfach deutlich größer. Bei Patienten und Patientinnen, bei denen klinisch tätige Ärzte abschätzen, dass das Risiko für einen schweren Verlauf in Richtung Intensivstation nicht besonders groß ist, etwa aufgrund der beiliegenden Komorbiditäten, wird Dexamethason dennoch einfacher verabreicht als zum Beispiel Remdesivir. Remdesivir wird eher zurückgehalten unter der Abschätzung: In diesem Einzelfall ist der Effekt nicht ganz so groß. Das heißt: nicht früher, sondern breiter.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Blindzellner, ist damit Ihre Frage beantwortet?

(Herr Blindzellner: Ja!)

– Okay. – Dann würde ich Frau Nink vom IQWiG bitten.

Frau Nink: Ich wollte an die Dinge anschließen, die zu den Subgruppenanalysen gesagt wurden. Es wurde schon sehr deutlich, dass High-Flow und Low-Flow zwischen dem Schwere-

grad der Erkrankung unterscheidet. Wir haben diese Unterscheidung nicht nur gemacht, weil wir den starken Subgruppeneffekt für den Endpunkt Mortalität gesehen haben, sondern auch aus inhaltlichen Überlegungen, nämlich dass wir wissen, dass die Versorgung mit Kortikosteroiden in der High-Flow-Gruppe eine sehr viel größere Rolle spielt als in der Low-Flow-Gruppe. Das ist aus den verschiedenen Argumenten noch einmal deutlich geworden: zum einen, dass wir in diesen beiden Gruppen unterschiedliche Krankheitsstadien betrachten und dass der Einsatz der Kortikosteroide in den beiden Gruppen eine unterschiedliche Rolle spielt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Nink. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: An das anknüpfend, was Frau Nink gerade sagte: Würden Sie Dexamethason in der Population, die eigentlich für Low-Flow infrage kommt, einsetzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Frau Professor Slevogt gemeldet.

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Mir ist ganz wichtig, zu sagen, dass die Dexamethason-Applikation wirklich an den Sauerstoff gebunden ist. Das heißt, Dexamethason hat laut RECOVERY nur einen Effekt, wenn die Patienten sauerstoffpflichtig sind, nicht davor, wenn sie es noch nicht sind. Herr Professor Bauer hat ausgeführt, dass Remdesivir in die Phase davor fällt. Diametral entgegen ist die Schwierigkeit, dass Remdesivir nur i. v. appliziert werden kann und das frühe Geben trotzdem mit einem Krankenhausaufenthalt assoziiert ist.

Noch einmal: Dexamethason nur dann, wenn die Patienten sauerstoffpflichtig sind, davor hat es noch keinen zumindest in der Studienlage nachgewiesenen Wert.

(Frau Bickel: Darf ich nachfragen?)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich, Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber Low-Flow heißt sauerstoffpflichtig, oder nicht?

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Absolut, aber nicht davor. Sauerstoff muss sein. Das ist das, was die Studien, insbesondere die RECOVERY-Studie, gesagt haben.

Frau Bickel: Mir ging es um die Frage, Dexamethason in der Gruppe, die hier einen Zusatznutzen hat, nämlich die, die mit Low-Flow behandelt wurden? Würde man in dieser Gruppe Dexamethason einsetzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet darauf?

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Das kann ich gerne übernehmen; Herr Bauer hat sich dazu auch schon geäußert. Der Einsatz von Dexamethason richtet sich nach jedwedem Beginn einer Sauerstoffpflichtigkeit; das bedeutet nicht eine Invasivität. Damit ist auch schon High-Flow-Sauerstofftherapie gesagt. Dann wird es laut RECOVERY-Studie sinnvoll, und das ist die größte Studie. Wenn Sauerstoffpflichtigkeit noch nicht da ist, hat Dexamethason keine Wirksamkeit gezeigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Slevogt. – Dazu noch Herr Professor Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Die Antwort auf Ihre Frage, Frau Bickel, ist: Ja. Die Population, die hier beschrieben wird, die einen Zusatznutzen hat, sollte heute zu 100 Prozent Dexamethason haben. Das ist ein Hauptkritikpunkt, den wir an der Analyse des IQWiG haben. Denn in den Studien, die hier vorgelegt wurden, aus den Gründen, die am Anfang ausführlicher beschrieben wurden, haben die Patienten nur zu 30 Prozent Dexamethason gehabt. Die entscheidende Frage ist: Ist der Zusatznutzen noch vorhanden, wenn in dieser Population gleichzeitig Kortison gegeben wird? Ist dann der Effekt auf die Mortalität noch nachweisbar? Da hätten wir uns als Fachgesellschaft eine Interactionanalyse gewünscht. Denn sie hatten dort Patienten, die beides bekommen haben. Sie hätten zumindest statistisch einen Hinweis

liefern können, ob die Anwesenheit von Kortison in der Therapie die Effektivität des Remdesivir auf die Mortalität beeinflusst hätte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Dazu Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe genau dazu eine Nachfrage, Herr Professor Bauer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf die heterogenen Ergebnisse hingewiesen, die sich einerseits in den beiden Studien ACTT und GS5774 zeigen und andererseits in der Studie CAP-2. Letztere war die Studie, bei der am meisten Dexamethason eingesetzt wurde, ich meine, um die zwei Drittel der Patienten haben das bekommen. Können Sie ausführen, wie Sie die Heterogenität der Ergebnisse im Gesamtüberleben einschätzen bzw. worin Sie die begründet sehen? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bevor ich dazu Herrn Professor Bauer das Wort gebe, würde ich Frau Dransfeld vom pU, die sich gemeldet hat, das Wort erteilen. Bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Herzlichen Dank. – In Beantwortung dessen, was Herr Professor Bauer gerade angeregt hat: Es gibt in der ACTT-1 tatsächlich eine entsprechende Interaktionsanalyse, in der man sich den Kortikosteroidgebrauch angesehen hat. Da zeigt sich, dass der Effekt von Remdesivir erhalten bleibt, wenn man die Kortikosteroide entsprechend herausrechnet. Das ist für die ACTT-1 im Einzelnen gemacht worden und findet sich im Supplement.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. – Nun erhält Herr Professor Bauer das Wort, der von Herrn Blindzellner angesprochen worden ist.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Wir finden, dass mit den angewendeten Methoden des IQWiG und den eingereichten Studien, von denen es mittlerweile mehr gibt, ein Zusatznutzen nicht belegbar ist, dass es wesentliche Selektionsschwächen im Bereich der Analysen und der Studien gibt. Das IQWiG hat entschieden – dazu wurde schon gesprochen –, den SOLIDARITY-Trial nicht zu berücksichtigen. Es hat aber die CAP-2-Studie für die Bewertung der Subgruppenanalyse wieder ausgeschlossen, die keinen signifikanten Vorteil für Remdesivir zeigte.

Wir haben zusammen mit der DGHO unter dem Strich letztendlich gebeten, den Zusatznutzen herunterzustufen und zu sagen, dass er aktuell nicht quantifizierbar ist, weil durch die Selektion eine Situation entstanden ist, dass zum Beispiel in dem einen Studienarm alle vier verstorbenen Patienten kein Remdesivir erhalten haben. Man hat durch die Selektion die Sterblichkeit in der Gesamtpopulation von ursprünglich 0,7 Prozent auf 11 Prozent künstlich hinaufgestuft. Das ist eine Studie, die einen ganz erheblichen Ausschlag zur positiven Bewertung des Medikaments gegeben hat. Wir ziehen als Fachgesellschaft und Kliniker den Wert nicht in Zweifel, wir ziehen aktuell nur die Stellungnahme des IQWiG in Zweifel, dass er durch die eingereichten Studien nicht in ausreichendem Maße belegt werden kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Ich würde jetzt gerne auf Herrn Professor Mühlbauer zurückkommen, der sich am Anfang gemeldet hat, und ihm das Wort erteilen. Bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann tatsächlich Herrn Kollegen Bauer nur zustimmen. Der Verlauf der bisherigen Diskussion hat uns gezeigt, wie heterogen das gesamte Datenbild und die klinische Erfahrung sind. Wir durchmischen – das ist selbstverständlich kein Vorwurf – Subgruppen, die sich aufgrund von Krankheitssymptomatik, zum Beispiel Sauerstoffbedarf oder Atemfrequenz, Atemnotwendigkeit, auszeichnen. Wir subdifferenzieren Subpopulationen, die mit dem Medikament A oder B behandelt wurden, und dann noch früher oder später. Das ganze Ding wird insgesamt sehr heterogen. Ich möchte an das anknüpfen, was Herr Kollege Bauer gesagt hat: dass vor allem ein formales Argument dagegen sprach, die SOLIDARITY-Studie in die Auswertung einzuschließen. Es ist klar, dass sie in vielen Ländern stattgefunden hat, dass sie eine heterogene Versorgungsqualität, was die Basistherapie angeht, beinhaltet. Aber das spielt natürlich auch für die anderen Studien eine Rolle. Die sind

auch in internationalen Kontexten und in Ländern durchgeführt worden, wo wir nicht überall von einem identischen Versorgungskontext oder der Qualität ausgehen können.

Dann ist ein wesentliches Argument mit der etwas anderen Unterscheidung des Subkollektivs nach Beatmung respektive Sauerstoffversorgung in der SOLIDARITY-Studie, dass nichtinvasive und invasive Beatmung in einer Gruppe war. Ich weise darauf hin, das sind insgesamt unter 9,0 Prozent, ich glaube, 8,9 Prozent. Dementsprechend wird eine Effektveränderung, wenn wir einen Teil dieser 8,9 Prozent anschauen, auch nicht besonders groß sein. Ich darf an die Mortalitätsdaten erinnern. Da würde ich Frau Dransfeld zustimmen, dass man diese Studie durchaus beachten sollte. Ich komme allerdings zu einem anderen Schluss, mit welchem Ergebnis. Denn ich finde, dass die Mortalitätsdaten – das ist für mich bei einer potenziell tödlichen Erkrankung der patientenrelevante Endpunkt schlechthin – in der SOLIDARITY-Studie tatsächlich enttäuschend sind. Sie sind in der Tendenz numerisch ein bisschen interpretierbar, aber weit weg von statistischer Signifikanz. Dementsprechend halte ich das für insgesamt enttäuschend. Wir waren zumindest indirekt an dem SOLIDARITY-Projekt beteiligt, Deutschland durch die Teilnahme an DISCOVERY, einer Unterstudie des französischen INSERM. Der Data Safety Monitoring Board hat im Januar das Ende der Rekrutierung zu Remdesivir empfohlen. Es war speziell in den Minutes ausgeführt. Wir haben auch eine Subanalyse gemacht: Wäre ein Effekt zu erwarten, wenn wir diese Studie fortsetzen, aber auf Patienten in einem früheren Stadium beschränken? Herr Bauer hat die acht Tage genannt. Die medizinische Welt hat dazugelernt, dass diese Erkrankung in verschiedenen Phasen läuft, die sich mit Sicherheit überschneiden und in sich greifen. In der ersten Woche ist das antivirale Therapieprinzip im Vordergrund zu sehen, weil wir sagen, wir müssen die Viruslast verringern. Später kommen die Entzündungsprozesse in Gang. Da hat man das Gefühl, man rudert mit einem antiviralen therapeutischen Prinzip tatsächlich hinterher. In den Minutes war ganz klar ausgesprochen – wir haben es uns auch angeschaut –: Gibt es eine Tendenz, die uns hoffen lässt, dass bei einer frühen Erkrankungsphase Remdesivir tatsächlich den Patienten nützt? Das wurde ebenfalls negativ beschieden. Somit hat damals die WHO resp. DISCOVERY noch früher beschlossen, Remdesivir als Studienarm einzustellen. Deshalb sollten wir die Studiendaten tatsächlich nicht einfach außer Acht lassen. Sie stellen insgesamt eine viel größere Patientenpopulation dar als in den anderen drei genannten Studien. Ich glaube, es ist über dreimal so viel. Ich würde allen hier Anwesenden zustimmen, wenn die anderen drei Studien so richtig schöne, saubere RCTs wären, wirklich nach Lege-artis-Standard und gut gemacht und ohne Heterogenität. Dann würde ich mitgehen, dann sollte man ein Pandemie-geschuldetes Trial wie SOLIDARITY eher hintanstellen. Aber wenn man genau hinschaut, stellt man fest, die Heterogenität ist in diesen Studien ebenfalls vorhanden. Dann muss man die SOLIDARITY-Studie mit beachten. Die AkdÄ kommt zu dem Schluss, dann mit eher enttäuschendem Ergebnis, was die Mortalitätsreduktion bei einer potenziell tödlichen Erkrankung angeht. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Ergänzend dazu, Herr Dr. Wille.

Herr Prof. Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich habe kaum mehr etwas zu ergänzen. Wir haben lange über die SOLIDARITY-Studie gesprochen. Wir haben nicht so ganz verstehen können, warum die nicht eingeschlossen worden ist, natürlich wegen der Übertragbarkeit, aber das betrifft alle Studien. Für über 90 Prozent der Patienten, die Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie bekommen haben, lagen Auswertungen vor. Deshalb hatten wir diese Studie einbezogen. Wir sehen es im Grunde auch so, dass die ursprüngliche Nutzenbewertung in der Indikation über diese Behandlungsform hinweg, also einfach nur Sauerstoffzufuhr ohne invasive Beatmung, gemacht werden sollte. Da wären wir natürlich dabei. 91 Prozent der Patienten der SOLIDARITY-Studie hätte man mit auswerten können. Das ist einer der Kritikpunkte, die wir gesehen haben. – Das als Ergänzung zu dem, was Herr Mühlbauer erzählt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Ich würde dazu Frau Dransfeld vom pU das Wort erteilen.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielen Dank. – Hierzu würde ich gerne zwei Aspekte ergänzen. Zum einen geht es um den Charme der Metaanalyse. Wir sprechen jetzt über die Einzelstudien, aber wir haben auch eine Metaanalyse gemacht; auch das IQWiG hat metaanalysiert. Da ist es völlig unbenommen, ob Sie nur die 5774, die ACTT-1 oder die CAP-2 oder ob Sie alle vier Studien metaanalysieren. Sie finden immer einen statistisch signifikanten Vorteil, was die Mortalität angeht. Also unbenommen, ob die SOLIDARITY eingeschlossen wird oder nicht, der Mortalitätsvorteil in der Metaanalyse bleibt.

Der zweite Aspekt, den ich gerne ergänzen würde: Unbenommen, was Herr Professor Mühlbauer sagt, natürlich ist die Mortalität der wichtigste Endpunkt. Dessen ungeachtet gibt es weitere patientenrelevante Endpunkte wie beispielsweise den Teil der genesenen Patienten, wie beispielsweise die Patienten, bei denen sich der klinische Status verbessert hat. Das sind allesamt Daten, wo aus der SOLIDARITY keine Ergebnisse vorlagen und wo die Metaanalysen der verfügbaren Daten unisono und durchweg zeigen, dass sich hier ein Vorteil für Remdesivir zeigt. Wie gesagt, Mortalität ist sicherlich der wichtigste, aber nicht der einzige patientenrelevante Endpunkt. Das Datenset ist da durchaus robust.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. – Zu diesem Themenkomplex hatte sich auch Herr Kaiser gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Herr Zahn, vielen Dank. – Zu der SOLIDARITY-Studie sind, glaube ich, zwei oder drei Dinge durcheinandergelassen. Das Problem der SOLIDARITY-Studie für die Auswertung für die vorliegende Nutzenbewertung ist nicht, dass da beatmete Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sind. Eine Auswertung im Supplement zu der SOLIDARITY-Studie zu der Zulassungspopulation gibt es, nämlich die mit Low- und High-Flow-Sauerstoffbehandlung. Das Problem ist, dass es die Subgruppenanalyse innerhalb dieser Zulassungspopulation nicht gibt. Die Aussage, es sind nur 9 Prozent, die verfälschen den Effekt nicht, ist nicht der Punkt. Der Punkt ist vielmehr, dass die starke Effektmodifikation, die wir durch die führende Zulassungsstudie sehen, in dieser Studie nicht aufgelöst werden kann. Das ist übrigens auch das Problem der RECOVERY-Studie für Dexamethason. Ich verstehe, dass man daraus ableitet, dass die Dexamethason-Behandlung bereits bei bestehender Sauerstofftherapie beginnt. Wenn man sich die Dexamethason-Daten aus der RECOVERY-Studie anschaut, dann sieht man quasi einen Dosis-Wirkungs-Effekt. Man hat möglicherweise sogar – so ist es auch beschrieben – einen negativen Effekt bei den nicht mit Sauerstoff versorgten Patientinnen und Patienten. Man hat einen relativ kleinen, aber vorhandenen Effekt bei denen, die nichtinvasiv beatmet sind, also sauerstoffpflichtig sind. Man hat einen sehr großen Effekt bei denjenigen, die invasiv beatmet sind. Genau bei der Gruppe, die uns hier interessiert, nämlich die nichtinvasiv beatmeten Sauerstoffpflichtigen, gibt es keine Analysen in der Dexamethason-Studie, also in der RECOVERY-Studie, wie der Effekt der Dexamethason-Gabe bei den mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoffversorgten ist. Das hat eine Korrelation, eine Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung. Auch uns ist klar, dass das an dieser Stelle kein trennscharfes Kriterium ist, aber es ist ein trennscharfes Kriterium für die Effektmodifikation in den Remdesivir-Daten. Es geht nicht allein darum, sind 100 Prozent versorgt oder nicht, sondern die Frage ist: Sind durch die Versorgung von weniger als 100 Prozent die Effekte verfälscht oder nicht? Aus unserer Sicht ist der potenzielle Einfluss einer fehlenden Dexamethason-Versorgung in den Remdesivir-Studien in der High-Flow-Gruppe deutlich größer als in der Low-Flow-Gruppe, weil wir – noch einmal – die Dosis-Wirkungs-Beziehung auch in der RECOVERY-Studie sehen und in dem uns interessierenden Bereich leider diese Trennung nicht haben. Aber das ist natürlich genauso plausibel aus den Daten, dass es auch dort einen entsprechenden Dosis-Wirkungs-Effekt gibt. – Das vielleicht zur Einordnung a) der SOLIDARITY-Studie – das Problem sind nicht ein paar Prozent invasiv Beatmete, sondern die fehlende Subgruppenanalyse der SOLIDARITY-Studie – und b) der RECOVERY-Studie.

Vielleicht noch ein Hinweis, warum das Argument der fehlenden Übertragbarkeit ein sehr wichtiges ist. In dem Stellungnahmeverfahren ist verschiedentlich eine indische Studie vorgelegt worden. Diese ist erst vor kurzem abgeschlossen, publiziert worden. Die zeigt ebenfalls, bezogen auf Argumentationslinien der Stellungnehmer, kein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Remdesivir. Was man in dieser Studie sieht, ist Folgendes, übrigens im Gegensatz zu allen anderen Studien, wo wir die Daten haben. Hier sieht man, dass sich nicht 70 bis 80 Prozent von denjenigen, die nicht versterben, innerhalb von 28 Tagen erholen, sondern dass sich 70 bis 80 Prozent verschlechtern. Das heißt, sie werden intensivstationspflichtig, die werden teilweise invasiv beatmet, die verschlechtern sich von einer Low- zu einer High-Flow-Sauerstofftherapie. Das heißt, es geht hier nicht nur darum, zu sagen, das ist ein anderes Land, sondern wir sehen hier deutlich unterschiedliche Situationen, was mit diesen Patientinnen und Patienten in der Pandemie passiert, möglicherweise aufgrund der Versorgungssituation. Deswegen kann man solche Studien schlicht und einfach mit unserer Situation nicht vergleichen. Alle Studien, die wir haben, auch die chinesische, zeigen Erholungssituationen von 70 bis 80 Prozent. Das ist etwas ganz anderes als in dieser indischen Studie. Das müsste man für die SOLIDARITY-Studie wissen. Man müsste wissen, wie die Erholungsraten in diesen Ländern gewesen sind. Gerade die indische Studie, die jetzt eingereicht worden ist, verstärkt das Argument, dass die SOLIDARITY-Studie ohne dieses Wissen nicht einfach herangezogen werden kann und so getan werden kann, als wären das auf Deutschland übertragbare Daten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Nun liegen eine ganze Reihe von Wortmeldungen vor. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich würde gerne auf Herrn Professor Bauer zurückkommen. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie trotz der Limitationen einen Zusatznutzen sehen, den Sie aber als nicht quantifizierbar einschätzen?

Zweite Frage. Sie sprachen eben von Patientengruppen, die möglicherweise ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben; Sie sprachen von onkologischen Patienten. Gibt es noch weitere Patienten, die Sie mit Remdesivir behandeln würden? Darüber hinaus wird eine gleichzeitige Gabe von Remdesivir und Dexamethason in Erwägung gezogen.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Soll ich darauf direkt antworten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Bauer, das wäre nett.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Wir sehen ein Einsatzgebiet für Remdesivir in der Klinik so lange, bis etwas Besseres kommt. Wenn die Patienten rechtzeitig kommen, das heißt, wenn sie bei stationärer Aufnahme nicht schon invasiv beatmet werden müssen, sondern nur Sauerstoff brauchen und/oder wenn wir Patienten haben, von denen wir erwarten, dass sie einen schweren Verlauf haben. Das heißt, wir wollen dieses Medikament im klinischen Portfolio nicht missen.

Bei der dritten Frage müssen Sie mir kurz helfen, Frau Bickel.

Frau Bickel: Setzen Sie Remdesivir und Dexamethason zusammen ein?

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Von unserem Verständnis her widerspricht sich der gemeinsame Einsatz von Remdesivir und Kortison, außer in einer Übergangsphase. Wenn es eine ideale Welt wäre, dann hätte jeder Patient, der zu uns ins Krankenhaus kommt, auf der Stirn stehen, wann der Krankheitsbeginn war. Wir können uns nur behelfen mit: Wann hat der Patient Fieber bekommen?, und nehmen das als Krankheitsbeginn, addieren acht Tage dazu und sagen, davor überwiegend ein antivirales Medikament, danach überwiegend ein antientzündliches Medikament, zum Beispiel Kortison. Dass zwei oder drei Tage Überlappung möglich sind, ist im klinischen Alltag nicht zu vermeiden, aber den gleichzeitigen Einsatz halte ich von dem Verständnis der Erkrankung her für nicht gerechtfertigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Frau Bickel hat noch eine Nachfrage. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Sie sagten gerade, es steht nicht auf der Stirn, wann sich der Patient infiziert hat. Da kam heute Morgen bei uns die Frage auf: Lassen sich diese Ergebnisse auf die δ -Variante übertragen? Denn wie uns bekannt ist, sind die Patienten unter der δ -Variante schneller im Krankenhaus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Erst einmal kenne ich die Daten zur Wirksamkeit von Remdesivir bei der δ -Variante nicht, ich weiß nicht, ob es irgendwelche virologischen Unterschiede gibt. Die Antwort weiß wahrscheinlich der pharmazeutische Unternehmer. Letztendlich ist es von unserem Verständnis her so, dass die Viruslast der δ -Variante sehr schnell sehr viel größer wird und damit wahrscheinlich auch die Inflammation im Körper des Menschen, sodass man das eventuell nach vorne schieben muss. Aber in der Klinik ist es immer so: Da machen sie es nach sechs Tagen. Das wird auch kein Game Changer sein. Ich glaube, jetzt aufgrund der δ -Variante von der Regel „acht Tage, π x Daumen“ abzugehen, werden wir klinisch kaum in Studien beweisen können. Wichtig ist: Zusammen ergibt es keinen Sinn, und es sollte am Anfang antiviral und später antientzündlich behandelt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Dazu gibt es eine Nachfrage von Herrn Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Herr Bauer, vielen Dank. Mir ist folgender Punkt aufgefallen. Sie haben beschrieben, dass aus Ihrer Sicht Dexamethason nicht zusammen mit Remdesivir gegeben werden sollte, gar nicht, weil es nicht zusammen gegeben werden darf, sondern einfach, weil die unterschiedlichen Therapiestrategien an unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung ansetzen. Jetzt haben Sie aber auch gesagt, dass aus Ihrer Sicht Dexamethason auf jeden Fall für alle Patienten mit Sauerstoffzufuhr eingesetzt werden sollte. Remdesivir ist nur zugelassen für Patienten mit Sauerstoffzufuhr. Da sehe ich einen Widerspruch. Oder aber Sie beschreiben – das kann ich nachvollziehen –, dass aus medizinischer Sicht Remdesivir schon vor Sauerstoffzufuhr eingesetzt werden sollte, was eine Off-label-Therapie wäre. Ich kann diesen Widerspruch gerade nicht auflösen.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Vielleicht habe ich mich nicht klar und deutlich ausgedrückt. Ein Beispiel: Der Patient kommt ins Krankenhaus, ist sauerstoffpflichtig, und wir fragen: Wann hat das Fieber begonnen? Er sagt: Vor drei Tagen. Dann würde er Remdesivir bis zum Tag 8 bekommen, und wir würden ab Tag 8 mit Kortison beginnen und gegebenenfalls Remdesivir auf fünf Tage beschränken, was zu einer gewissen Überlappung führt.

(Herr Dr. Kaiser: Okay!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank, Herr Professor Bauer. – Ich würde jetzt Herrn Professor Wörmann das Wort erteilen. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Inzwischen ist eine Reihe von Themen angesprochen worden. Der erste Punkt: Es ist für uns schwierig. Sie haben es vielleicht mitbekommen: Wir diskutieren seit November letzten Jahres über Remdesivir. Anfang dieses Monats ist das im „Cochrane Review“ publiziert worden, der nachdenklich und zurückhaltend ist und ziemlich genau das widerspiegelt, was wir geschrieben haben. Die Situation hat sich geändert, seit die Studien aufgelegt worden sind. Das macht es ein bisschen schwierig, vielleicht auch, was die Methodik und Sie, Herr Kaiser, angeht. Low-Flow und High-Flow – Herr Bauer hat es genau beschrieben – ist eine schematische, für die Interaktion sehr klare Trennung. In der Klinik ist das nicht so deutlich. Das macht es nicht einfacher für die Methodiker, aber es ist genau das, was Herr Bauer soeben sehr schön in der konsekutiven Therapie beschrieben hat.

Ein Punkt, der eben noch erwähnt worden ist und den ich deutlich machen möchte, war: Es geht nicht nur um Sterblichkeit. Es geht auch darum, dass Patienten wieder schneller von

COVID genesen sind, sodass andere kritische Krankheiten behandelt werden können. Auch wenn sich das nicht in Mortalität widerspiegelt, ist das ein hoher Wert an sich. Was uns heute intensiv belastet, nämlich die Long-COVID-Patienten, ob wir damit vielleicht weniger Langzeittoxizität haben, auch das ist noch offen. Die Nachdenklichkeit, die ich heute in der Diskussion erfreulicherweise mitbekomme, wird nicht abgeschlossen sein, auch wenn in das Schema der Nutzenbewertung nicht alles hineinpasst, aber es sind schon andere Endpunkte wichtig als nur die Mortalität. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, wollten Sie das noch kommentieren?

Herr Dr. Kaiser: Ich kann das von Herrn Wörmann insofern unterstützen, dass aus unserer Sicht natürlich auch mehr als die Mortalität wichtig ist. Deswegen würde sich bei einem Einbezug der SOLIDARITY-Studie – Frau Dransfeld hat das beschrieben –, was ich aus den genannten Gründen sehr kritisch finde, trotzdem aus den vorhandenen Daten der Nachweis einer schnelleren Erholung für die Patientinnen und Patienten mit Low-Flow-Therapie ergeben. Ich teile das, was Herr Wörmann beschrieben hat. Natürlich ist es wichtig, auch für das Gesundheitssystem insgesamt, dass in dieser Situation schnellere Erholung stattfindet, nicht nur eine Reduktion der Sterblichkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Herr Dr. Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich wollte kurz auf die Sterblichkeit eingehen. Es ist natürlich so, dass die Sterblichkeit nicht der einzige Punkt ist. Allerdings ist die Aussage, dass in allen Metaanalysen unter Remdesivir die Sterblichkeit reduziert worden ist, so nicht richtig. Es gibt mehrere Metaanalysen, die gezeigt haben, dass das nicht der Fall ist.

Kurz zu der indischen Studie, die wir in unserer Stellungnahme erwähnt haben. Wir haben gleichzeitig gesagt, dass die Studie insgesamt überhaupt nicht zu verwerten ist, auch nicht zur Nutzenbewertung. Ich würde genauso sagen, dass sie nicht zu verwerten ist, weil sie methodisch so schlecht ist, was Verläufe von Erkrankungen angeht. Insofern spricht diese kleine monozentrische Studie aus Indien in unseren Augen nicht dafür, dass diese Region einen wesentlichen Effekt auf die Ergebnisse hat.

Ich will auf die ursprüngliche Nutzenbewertung eingehen. In unseren Augen ist es tatsächlich so, dass die Nutzenbewertung für die Gruppe der Patienten mit Sauerstoffbedarf erfolgen sollte. Die Separation nach Low-Flow- und High-Flow-Sauerstofftherapie ist in diesen Studien nicht ausdrücklich erfasst worden. In unseren Augen ist es problematisch, wenn man aus der SOLIDARITY diese Separation für die beiden Patientengruppen nicht durchführen kann, diese Studie komplett unberücksichtigt lässt, obwohl von der Patientenzahl her so viel mehr Daten für diese Patienten vorliegen. Wir sehen auch kritisch, dass sich bei dieser Separation im Grunde zwei eher kleine Studien, die wiederum bei der Mortalität im Widerspruch zu einer dritten stehen, darauf konzentrieren und daraus eine weitreichende Nutzenbewertung erfolgt. Es ist durchaus möglich, dass Remdesivir bei diesen Patienten im frühen Stadium der Erkrankung wirkt, wo es darauf ankommt, antiviral zu wirken. Allerdings gibt es von der SOLIDARITY-Studie kleine Subauswertungen, wo gezeigt werden konnte, dass der virale Status überhaupt nicht beeinflusst wird. Es gibt andere Studien zu Patienten, die noch keinen Sauerstoffbedarf hatten, wonach Remdesivir ebenfalls keinen Einfluss auf die Mortalität hatte. Es hat eine gewisse pathophysiologische Logik, dass es, früh eingesetzt, eine Wirkung haben könnte. Daten dafür gibt es im Grunde nicht. Deshalb würden wir anzweifeln, dass die Unterscheidung Low-Flow- und High-Flow-Therapie so wesentlich ist, zumindest solange wir keine wirklich guten Daten dafür haben. Herr Mühlbauer hat es auch schon gesagt: Dafür reichen die anderen drei Studien, die herangezogen worden sind, von der Methodik her nicht aus, um so weitreichende Aussagen machen zu können. – Das als Ergänzung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Frau Bickel hat sich noch einmal zu Wort gemeldet.

Frau Bickel: Was ich verstanden habe, ist, dass Low-Flow/High-Flow ein Synonym für die Schwere der Erkrankung ist. Wenn man in der SOLIDARITY-Studie diese Differenzierung nicht machen kann, sind auch schwerer Betroffene eingeschlossen, die möglicherweise nicht so stark davon profitieren. Mir leuchtet schon ein, dass die SOLIDARITY-Studie so nicht ausgewertet werden kann, wenn man die Schweregrade nicht differenzieren kann.

Ich habe eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, was das Long-COVID angeht. Gibt es Daten, wie sich Remdesivir möglicherweise auf die Entwicklung von Long-COVID auswirkt, oder sind da Daten zu erwarten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dransfeld, Sie sind sowieso dran.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielen Dank. – Es gibt hierzu noch keine Daten, so wie es insgesamt zu Long-COVID ehrlicherweise wenig Daten gibt. Man kann hypothetisieren, dass, je weniger ausgeprägt oder je milder der Krankheitsverlauf war, das einen positiven Effekt auf Long-COVID hat. Hier würde der patientenrelevante Endpunkt ziehen, dass man die Verbesserung des klinischen Status, weniger Progression hat, aber Daten hierzu gibt es noch nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. – Ich habe Herrn Professor Mühlbauer auf der Rednerliste. Kann das sein?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Jawohl, das kann sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe versucht, die Themenblöcke zusammenzuführen. Deshalb müssen wir das alles vernünftig abwarten.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich denke, wir sind alle ein bisschen unsicher. Wir haben eine pandemische Situation. Wir haben eine potenziell tödliche Erkrankung. Wir haben manche therapeutischen Fortschritte für bestimmte Phasen gesehen. Wir haben ein ungutes Gefühl, dass Remdesivir als antivirales Prinzip vielleicht einfach darunter leidet, dass es konsequent zu spät eingesetzt wurde. Die Vertreter der Firma Gilead werden sich sicher an das eine oder andere Telefonat schon im letzten Jahr mit mir erinnern, wo ich sagte: Eigentlich müsste man damit in die ambulante Medizin. Wir haben uns Gedanken darüber gemacht, wie man in den Testzentren direkt hintendran eine Station zur Aufklärung über die Studienteilnahme bei definitiv noch nicht hospitalisierungspflichtigen Patienten aufbaut. Das kann noch sein. Die Hypothese ist gerechtfertigt, dass es im niedrigeren Krankheitsstatus tatsächlich günstiger sein könnte. Aber das muss erst einmal gezeigt werden. Wir leben in Zeiten der evidenzbasierten Medizin. Die Begründung, dass wir dieses Medikament schätzen, bis wir etwas Besseres haben, ist nicht so ganz ausreichend, um einen Zusatznutzen in dem Sinne, wie wir hier aufgefordert sind zu entscheiden, wirklich zuzuerkennen. Denn letztendlich ist es nur eine bestimmte Hoffnung, und die basiert mehr oder weniger auf hypothesengenerierenden Studienergebnissen. Ich möchte das Fass mit der Diskussion um die Methodik nicht aufmachen, aber für mich ist das Ganze zu hypothetisch und basiert zu sehr auf Hoffnung und darauf, dass wir im Moment nichts anderes haben. Das reicht für mich nicht aus, um für die AkdÄ einen klaren Zusatznutzen zuzuerkennen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich will klarstellen. Hier ging es um Hoffnungen und Wünsche. Wir haben einen IQWiG-Bericht mit einem Hinweis auf einen zum Teil beträchtlichen Zusatznutzen. Vielleicht eine klare Frage an die Kliniker – das ist uns sehr wichtig –: Wird es auch bei der δ -Variante eingesetzt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht kann, weil sie ohnehin dran ist, Frau Professor Slevogt dazu Auskunft geben.

Frau Prof. Dr. Slevogt (DGP): Ich kann nur in der Hypothese bleiben und sagen: So wie ich die δ -Variante verstehe, macht sie mehr Viruslast. Aber jetzt zu sagen, dass es einen Nutzen gäbe, früh mit Remdesivir einzusteigen, das mündet wie die ganze Diskussion für mich in

mindestens eine Studie, die wir brauchen, um das, was wir diskutieren, tatsächlich zu beantworten. Deshalb: theoretisch denkbar, ja, früher Einsatz im Krankenhaus ist möglicherweise schon zu spät. Das ist aber dem geschuldet, dass es nur i. v. geht. Möglicherweise müsste man, wenn man wirklich Viruslast sehr früh adressieren wollte, das früher geben. Das sind aber nur Hypothesen, die ich habe, die ich mit nichts beweisen kann. Insofern sind sie für diese Diskussion nur ein Gegenargument, dass wir das festlegen können.

Meine eigentliche Meldung bezog sich auf Long-COVID. Ich möchte darauf hinweisen, dass Long-COVID in seiner Pathogenese noch gar nicht verstanden ist, dass auch noch nicht verstanden ist, ob wir es hier wirklich mit einer Viruspersistenz zu tun haben oder nicht. Das müssen wir erst zeigen. Wir wissen von der Klinik, dass leichte sowie schwere Fälle Long-COVID leicht sowie schwer bekommen können. Die Assoziation dazu ist zumindest noch nicht belegt. Deshalb würde ich, wenn ich den Einsatz von Remdesivir mit dem Auftreten von Long-COVID in Verbindung bringen sollte, viele Xe – xxx – dazwischen machen, dass ich erst einmal sage: Diese Assoziation muss zunächst einmal belegt werden. – Das war mir wichtig anzumerken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Slevogt. – Ich würde Frau Professor von Lilienthal-Toal bitten, ihrerseits ihre Stellungnahme dazu abzugeben. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich wollte kurz die Frage adressieren: Wird es eingesetzt, ja oder nein? Es wird eingesetzt, differenziert, nicht wie Wasser, nicht unkritisch, sondern in dem Patientenkollektiv, das einen Sauerstoffbedarf hat, hospitalisiert ist und wo sich die behandelnden Ärzte einen Benefit erhoffen. Da ist ein Einsatz gegeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu hatte sich Frau Teupen noch einmal gemeldet.

Frau Teupen: Das hat sich erledigt, weil Frau von Lilienfeld-Toal klar geantwortet hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Genau, das habe ich mir schon gedacht, Frau Teupen. Vielen Dank. – Dann ist Frau Müller von der KBV dran.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Abgrenzung in die andere Richtung. Es wurde viel diskutiert über die Frage: Wie früh wird Remdesivir eingesetzt? Möglicherweise schon vor Sauerstoffpflichtigkeit mit vielen Fragezeichen, weil die Evidenz noch nicht da ist. Meine Frage geht in die andere Richtung und betrifft die hier zugrunde liegenden Studien, die Abgrenzung einer O₂-Pflichtigkeit gegen eine Beatmungspflichtigkeit im Sinne einer invasiven Beatmung. Es wurde zu Beginn der Pandemie zumindest hier in Deutschland oder in vergleichbar entwickelten Ländern, wo die Möglichkeiten überhaupt zur Verfügung standen, relativ rasch invasiv beatmet. Gibt es da eine mögliche Verzerrung bezüglich der Studie, dass möglicherweise Patienten, die heute mit Sauerstoff, aber nicht invasiv beatmet würden, damals noch in der Gruppe waren, die gar nicht erfasst wurde, nämlich bei den invasiv beatmeten Patienten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller, für diese Frage. – Ich würde dazu Frau Dransfeld das Wort erteilen.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich treffe noch nicht ganz den Punkt, den Frau Müller zum Schluss gemacht hat. Ich wollte klarstellen: Patienten, die keinen Sauerstoffbedarf haben, sind derzeit außerhalb der Zulassung. Das entsprechende Zulassungsverfahren läuft. Wir werden im November sehen, was herauskommt. Die Patienten unter invasiver Beatmung und ECMO waren mit der Erstzulassung am 3. Juli tatsächlich zugelassen und sind im Rahmen eines weiteren Reviews durch die EMA im Rahmen einer Variation kurz vor Weihnachten ausgeschlossen worden auf Basis der Daten der ACTT-1. Wir sprechen hier tatsächlich über eine Zulassungspopulation Low-Flow, High-Flow und nichtinvasive Beatmung. – Ich weiß, das trifft Ih-

ren Punkt nicht ganz, Frau Müller. Ich wollte nur klarstellen, was genau die Zulassungspopulation aktuell ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, reicht Ihnen die Beantwortung Ihrer Frage?

Frau Dr. Müller: Nicht ganz. Ich habe darauf abgehoben, dass in der Evidenz, die hier betrachtet wurde, zumindest in europäischen Ländern früher invasiv beatmet wurde, möglicherweise weil das am Anfang der Pandemie einfach gemacht wurde, und zwar aus verschiedenen Gründen; darauf will ich nicht eingehen. Somit lag die Grenze zwischen einer reinen Sauerstoffpflichtigkeit und der Pflicht zur invasiven Beatmung in den Studien weiter vorne, als es heute der Fall ist. Heute bemüht man sich meiner Kenntnis nach, die invasive Beatmung möglichst spät einzusetzen. Die Frage ist, ob die Studien in dieser Hinsicht – in anderer Hinsicht wurde es schon diskutiert, Zusatztherapie usw. – möglicherweise nicht ganz die heutige Realität zumindest hier in Deutschland abbilden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Dazu hat sich Herr Professor Bauer gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Liebe Frau Müller, ich befürchte, dass diese sehr unglücklich geführte Diskussion um Beatmung, invasiv oder nichtinvasiv, in der Klinik nicht so präzise ist, wie man sich das vorstellt. Was Sie suggerieren, ist, dass wir aktuell bei einer gleichen Konstellation weniger häufig invasiv beatmen, also etwas zurückhaltender sind. Das ist ein sehr schwer zu operationalisierender Parameter. Selbst in unserer Klinik, wenn wir fünf diensthabende Ärzte in fünf verschiedenen Wochen haben, ist der Intubationszeitpunkt immer noch nicht operationalisiert. Der eine würde sagen: Der schafft das bis Montag noch, dann wird er besser, und wird nicht intubiert. Wir werden es auch in prospektiv geplanten Studien nicht schaffen, eine definitive Intubationsanordnung zu treffen, weil das individuell sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Der Effekt, den Sie vermuten, dass aktuell vielleicht weniger invasiv beatmete Patienten Remdesivir bekommen hätten, ist, wie ich glaube, statistisch gering einzuschätzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich glaube, damit ist Ihre Frage näherungsweise beantwortet, Frau Müller, oder ist das nicht so?

(Frau Dr. Müller: Ja, danke schön!)

– Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann schließe ich diese sehr interessante Diskussion nach einer Stunde und 17 Minuten und würde dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, die Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Macht das wieder Herr Kandlbinder?

Frau Dransfeld (Gilead): Das würde ich übernehmen, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dransfeld, dann haben Sie das Wort.

Frau Dransfeld (Gilead): Ganz herzlichen Dank nicht nur für das Wort, sondern auch für die wie erwartet kontroverse Diskussion. Ich denke, das ist wahrscheinlich eines der am kontroversesten diskutierten Arzneimittel. Mir ist zu Beginn der Zusammenfassung ein Punkt ganz wichtig. Es ist mehrfach gesagt worden, es haben sich kontroverse Ergebnisse gezeigt; es wurde der aktuell veröffentlichte „Cochrane Review“ genannt. In der Regel ist es so, dass tatsächlich viele Metaanalysen immer die Studienpopulationen betrachtet haben und nicht die Zulassungspopulationen. Wenn man sich die Effektschätzer anschaut, stellt man fest: Sie waren immer auf der richtigen Seite. Daran kranken nicht die Metaanalysen methodisch, sondern daran krankt die Übertragbarkeit. Denn wir haben bis dahin noch keine Betrachtung der Zulassungspopulation. Die Betrachtung der Zulassungspopulation haben wir jetzt in diesem Verfahren, und zwar auch, was die aktuelle Zulassungspopulation angeht. Ich habe es eben in der Antwort auf Frau Müller schon kurz skizziert. Zu Beginn wurde Remdesivir auch für die invasiv beatmeten und ECMO-Patienten zugelassen und eingesetzt. Dann hat sich herausgestellt, es funktioniert da nicht. Dann ist die Zulassung zurückgenommen worden.

Das heißt, wir haben heute eine Population, die relativ gut eingrenzt, wo das Produkt funktioniert. Hier noch einmal zusammengefasst die Daten: Wir sehen tatsächlich Vorteile in der Metaanalyse bei der Mortalität, und zwar völlig unabhängig davon, ob man SOLIDARITY einschließen möchte oder nicht.

Erwähnen möchte ich die weiteren patientenrelevanten Endpunkte. Zum einen ist das der Anteil der genesenen Patienten. Auch hier sehen wir konsistente Vorteile. Dann sehen wir Vorteile bei der Verbesserung des klinischen Status. Es ist vorhin genannt worden: Mortalität ist natürlich wichtig, aber es ist auch wichtig, dass wir Menschen aus dem Krankenhaus schneller herauskommen, dass sie schneller gesunden. Auch die Sensitivitätsanalysen zur Entlassung aus dem Krankenhaus und weniger Progression in die invasive, mechanische Beatmung und in die ECMO, auch hier zeigen sich deutliche Vorteile. Ich möchte nochmals betonen: Wir sprechen hier in dieser aktuellen Bewertung, in den aktuellen Analysen über die tatsächliche Zulassungspopulation.

Ich glaube, es ist absolut unstrittig, dass Remdesivir so früh wie möglich eingesetzt werden sollte. Die Reduktion der Viruslast ist in der frühen Phase der Erkrankung sicher wichtig, um die Progression in die Hyperinflammation zu verhindern. Deswegen ist der große Vorteil von der biologischen Plausibilität her in der Low-Flow-Population durchaus nachzuvollziehen. Die Frage ist: Wie früh muss früh sein, und wann genau ist es zu spät? Diese Frage werden wir mit den vorliegenden Daten leider nicht beantworten können. Aber für die frühe Population zeigen die Daten sehr deutlich, dass da ein großer Nutzen besteht. – Damit möchte ich schließen und mich noch einmal ganz herzlich bedanken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dransfeld. Sie können sicher sein, dass das, was hier besprochen worden ist, in die weitere Diskussion des Unterausschusses vollständig einfließt. Ich möchte mich bei allen Teilnehmern für diese sehr interessante und wichtige Diskussion bedanken. Das gilt insbesondere für die Kliniker und die AkdÄ.

Ich schließe damit diese Anhörung. Vielen Dank, einen schönen Tag und eine schöne Woche!

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr