

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Remdesivir (D-789)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 23. Mai 2022
von 13:30 Uhr bis 14:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dransfeld

Frau Hogger

Herr Mattern

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Dach

Frau Worf

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Klassen

Frau Wilmer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Lehmann

Herr Dr. Schierholz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Jah

Frau Surmund

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Mohrlang

Frau Wallisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Fröling

Herr Löffler

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

Herr Dr. Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses; Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Remdesivir in der Indikation COVID-19 ohne zusätzliche Sauerstoffgabe bei erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April 2022, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Gilead, Stellung genommen hat, zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmer Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis und Pfizer sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Gilead Sciences, also für den pharmazeutischen Unternehmer, sind Herr Mattern, Frau Hogger und Frau Dransfeld zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Professor von Lilienfeld-Toal, außerdem Frau Dach und Frau Worf von MSD, Frau Dr. Klassen und Frau Wilmer von Novartis, Herr Dr. Schierholz und Frau Dr. Lehmann von Lilly, Frau Surmund und Herr Dr. Jah von Astra, Frau Wallisch und Frau Mohrlang von Glaxo, Frau Fröling und Herr Löffler von Pfizer sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Zunächst darf ich uns wie immer kurz vorstellen. Herr Christian Mattern ist der interimistische Leiter der Abteilung Market Access bei Gilead. Frau Hogger ist Biostatistikerin und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Sabine Dransfeld, und ich bin in der Abteilung Market Access für die Bereiche HIV, Lebererkrankungen und für das Remdesivir verantwortlich.

Wir sprechen heute zum zweiten Mal über das erste Arzneimittel, das für die Behandlung von COVID-19 zugelassen wurde, nämlich das Remdesivir. Ganz kurz zum Wirkmechanismus: Remdesivir verhindert direkt die virale Replikation, und die Zielstruktur von Remdesivir ist dabei die virale Polymerase. Das ist insofern relevant, als dass die Polymerase in ihrer Struktur und ihrer Aminosäuresequenz sehr stabil ist und sich im Lauf der viralen Evolution, also der Variantenbildung, überhaupt nicht verändert hat. Damit können wir hier also von einer Wirksamkeit der Substanz ausgehen, die unabhängig von der jeweiligen Virusvariante ist.

Remdesivir hemmt also die Vermehrung des Virus und verbessert damit nicht nur die Akutsymptomatik von COVID-19, sondern verhindert auch die Progression in die systemische Hyperinflammation mit schweren, prognostisch eher ungünstigen Verläufen und erhöhter Mortalität. Die Reduktion der Viruslast ist dabei vor allem in der frühen Phase der Erkrankung relevant, während eine antivirale Therapie oder eine rein antivirale Therapie in der späten hyperinflammatorischen Phase eher von geringerem klinischem Wert ist. Dass insbesondere die frühe Remdesivir-Therapie einen klinischen Nutzen aufweist, wurde bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu den sauerstoffpflichtigen Patienten bestätigt, indem der G-BA für Patienten mit Low-flow-Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben hat.

In der hier relevanten Zulassungserweiterung geht es nun um Patienten, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, also um eine Patientenpopulation in einer noch früheren Phase der Erkrankung. In dieser Population bestätigt sich nun erneut der klinische Nutzen der sehr frühzeitigen Gabe von Remdesivir.

In der im Dossier vorgelegten doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studie GS 9012 verringert Remdesivir nachweislich COVID-19-bedingte Hospitalisierungen und ist dabei gleichzeitig sehr gut verträglich, sodass das IQWiG einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben hat. Die Ergebnisse dieser Studie haben übrigens auch zur Aufnahme in die Leitlinien mit der entsprechenden Empfehlung geführt.

Dass der Nutzen hier als nicht quantifizierbar eingestuft wurde, liegt dabei weniger an der zugrunde liegenden Evidenz als vielmehr an den Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit dieser Evidenz auf den heutigen Versorgungskontext; genau dasselbe Thema haben wir bereits im ersten Verfahren länglich diskutiert.

Alle Studien zu Remdesivir wurden bereits im Jahr 2020 und damit zu Beginn der Pandemie durchgeführt. Die hier relevante Studie GS 9012 wurde im September 2020 begonnen und im April 2021 dann frühzeitig gestoppt. Bedingt durch den Zeitraum, in dem die Studie schlussendlich durchgeführt wurde, wurden natürlich ausschließlich ungeimpfte Patienten eingeschlossen, also auch entsprechend dem Protokoll, und des Weiteren waren die damals eingeschlossenen Patienten natürlich mit den damals vorherrschenden Varianten infiziert und nicht mit den aktuellen Varianten, speziell nicht mit Omikron. Genau hieraus ergeben sich eben die Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext, und diesen Unsicherheiten hat das IQWiG durch die Beschränkung des Zusatznutzens auf die ungeimpften Patienten und durch die Einstufung als „nicht quantifizierbar“ entsprechend Rechnung getragen.

Ungeachtet dieser Unsicherheiten ist die vorgelegte Evidenz auch unserer Auffassung nach ausreichend belastbar für die Ableitung eines Zusatznutzens. In diesem Kontext würde ich gerne, bevor ich dann zum Schluss komme, zwei Punkte hervorheben.

Zum Ersten wurde die Studie, wie vorhin kurz erwähnt, vorzeitig abgebrochen. Ursache hierfür waren damals Rekrutierungsprobleme, und zwar zum einen, weil die Infektionszahlen wieder rückläufig waren, vor allen Dingen aber auch, weil zu diesem Zeitpunkt die ersten monoklonalen Antikörper verfügbar waren, die genau in dieser Population indiziert sind. Entsprechend gestaltete sich die Rekrutierung dann schwierig, und die Studie wurde abgebrochen. Damit wurden also nur 584 der insgesamt 1.264 Patienten rekrutiert. Trotz der wesentlich geringeren Fallzahl zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied bei dem nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“.

Zum Zweiten haben wir entsprechend der Formatvorlage bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse sowohl die Gesamtraten als auch die unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen dargestellt. Das Auftreten von erkrankungsbezogenen Ereignissen spiegelt naturgemäß nicht das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, sondern primär die Wirksamkeit.

Dabei zeigt sich nun Folgendes: Der Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigt keinen Unterschied zwischen Remdesivir und Placebo und bestätigt die gute Verträglichkeit. Dieser Endpunkt wurde schlussendlich auch bei der IQWiG-Bewertung für die Endpunktkategorie Verträglichkeit herangezogen. Relevant ist hier aber durchaus auch der Gesamtratenvergleich, also der Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Einschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse, also die Gesamtraten der SUE. Dieser zeigt nämlich einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Remdesivir und bestätigt damit, wenn auch hier nicht eingeschlossen, nochmals die gute Wirksamkeit.

Zusammengefasst sehen also auch wir den Zusatznutzen für Remdesivir hier als gerechtfertigt an. – Ganz herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dransfeld, für diese Einführung. – Erste Frage an die Vertreterinnen und Vertreter der DGHO: Wie sehen Sie den derzeitigen Stellenwert von Remdesivir in der klinischen Praxis, vor allem im Hinblick auf die neuen ora-

len Therapieoptionen? Und – dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme ja dann auch länglich Stellung bezogen – spielt der Impfstatus von Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung eine Rolle? Können sich daraus Therapieentscheidungen verändern? – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Erklärung, warum wir schon wieder hier sind. Die erste Auswertung, die es in Deutschland zu COVID-19 gab, bezog sich auf die Gruppe der Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen und diejenigen unter immunsuppressiver Therapie, die mit der höchsten Sterblichkeit, und zwar mit ziemlichem Abstand vor allen anderen Risikofaktoren. Deswegen sind wir leider in den letzten zwei Jahren Experten dafür geworden und haben wir Ende des letzten Jahres – das BMG mit anderen zusammen – auch die entsprechenden Verlautbarungen zu den Medikamenten geschrieben.

Der Punkt, den wir gemacht hatten – Herr Hecken, Sie hatten es schon erwähnt –, betrifft einmal die Frage: Wie weit ist der Impfstatus relevant? Grundsätzlich ist der Impfstatus natürlich relevant, aber in dem, was wir heute auch in unserem Patientenkollektiv sehen, ist eher die Frage: Wie ist der Immunstatus? Das ist weniger der Impfstatus. Natürlich wird der Immunstatus auch durch die Impfung beeinflusst, aber eben auch durch die unterschiedlich guten Ansprechraten auf die Impfung, speziell bei unseren Patienten, hämatologischen Patienten, und zwar dadurch, dass ein Teil der Patienten trotz Impfung nicht anspricht. Deswegen ist „Geimpft sein“ für uns ein nicht ausreichender Parameter. Von uns aus würden wir nicht sehen, ob das dann, wenn jemand trotz Impfung eine COVID-19-Erkrankung bekommt, aber dennoch mit Hinweisen auf einen schwierigen Verlauf, einen Unterschied für die Gabe macht.

Das heißt unsere Empfehlungen sind, dass die Patienten, die COVID-19-Symptome entwickeln, in der Frühphase eine Therapie bekommen sollten, das heißt in den ersten drei bis fünf Tagen. Dann haben wir uns hier für eine Oder-Empfehlung entschieden, und sie ist auch in den Leitlinien so abgebildet: Entweder ist es das Molnupiravir oder das Nirmatrelvir oder das Remdesivir als Virostatikum.

Der Unterschied, den wir machen, ist vor allem, ob es Kontraindikationen gibt. Ganz konkret ist Nirmatrelvir nicht so gut geeignet bei Patienten, wo viele Interaktionen da sind, und Molnupiravir ist bei Verdacht auf Schwangerschaft oder Schwangerschaft kontraindiziert. Dazu kommt die Compliance-Frage: Wenn Sorge da ist, ob die Compliance wirklich hoch ist, spricht viel für eine intravenöse Therapie, auch wenn Remdesivir dadurch etwas mühsamer applizierbar ist. Wir sollten nicht vergessen, dass wir inzwischen mit dem Evusheld auch eine Antikörpertherapie zur Verfügung haben, wodurch wir mit einer nachhaltigeren Wirkung das Immunsystem bei denjenigen verbessern können, die nicht auf die Impfung angesprochen haben.

Das heißt: Ja, wir sehen Remdesivir mit einem Nutzen, wir sehen, dass heute der Status „Nicht-geimpft-Sein“ eher nicht ausreichend gut hinsichtlich dessen differenziert, was wir tun müssen, und wir haben eine Differenzialtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Professor von Lilienfeld, Ergänzung?

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Eigentlich vor allem die Bestätigung dessen, was Herr Professor Wörmann gesagt hat. Wir haben eben auch noch einmal den Hinweis darauf, dass es sich um ein Kollektiv von Patientinnen und Patienten handelt, das ein sehr hohes Risiko für einen schweren Verlauf hat, und darauf, dass Remdesivir gut verträglich ist, wenig Interaktionen hat und wir die Compliance gesichert haben. Es geht tatsächlich darum, auch noch einmal zu bestärken, dass diese i.v.-Applikation für uns in der Hämatologie/Onkologie kein Problem darstellt; ganz im Gegenteil: Das ist teilweise auch einfacher zu applizieren.

Ich denke, ein Vorteil, der sich auch noch bildet, ist die Annahme, dass Remdesivir robuster ist gegenüber den Mutationen, die das Virus eben möglicherweise auch noch haben wird.

Auch noch einmal zur Bestärkung der Indikation, überhaupt zu therapieren: Es ist ja so, dass wir genau in diesem Patientenkollektiv neben dem hohen Risiko der schweren Verläufe nun auch das relativ hohe Risiko einer Langzeitausscheidung sehen, was dann im weiteren Verlauf die Therapien schwierig macht und was uns ganz besonders darin bestärkt, dass es sinnvoll ist, antiviral zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau von Lilienfeld. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der PatV; bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu den Morbiditätsendpunkten. Da gibt es diesen FLU-PRO plus, den Sie nicht dargestellt haben. Die Frage nach der Rationale dahinter und danach, warum es so geringe Rücklaufquoten gibt, geht an den pharmazeutischen Unternehmer, ebenso die Frage zu einem anderen Morbiditätsendpunkt, der Art der Sauerstoffgabe, warum Sie das nicht etwas spezifiziert haben, weil das IQWiG sagt, dass man das nicht auswerten könne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für den Punkt Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Mit der ersten Frage beginnend: Es wurden tatsächlich in der Studie Patient-reported Outcomes über den Fragebogen FLU-PRO plus erfasst. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich für die Grippe entwickelt und der in dieser Studie für COVID-19 modifiziert bzw. adaptiert, indem man zwei Fragen in der Domäne Geschmackssinn und Geruchssinn ergänzt hat. Das Problem ist aber, dass der FLU-PRO plus zum einen nicht für COVID-19 validiert ist, was die ganze Bewertung per se natürlich schwierig bzw. unmöglich macht; zum anderen lagen nur für 22 Prozent der behandelten Population tatsächlich Baseline-Daten vor.

Zu Ihrer Frage, warum die Rücklaufquote so niedrig war: Zum Ersten gab hier offenkundig leider Unklarheiten bezüglich des konkreten Zeitpunkts, zu dem der Fragebogen hätte ausgefüllt werden müssen, also vor der ersten Studienmedikation, vor Baseline: Es war nicht ganz klar. Zum Zweiten stand der Bogen leider erst verspätet zur Verfügung, das heißt nach Einschluss der ersten Patienten, sodass die ersten eingeschlossenen Patienten den Fragebogen gar nicht hätten ausfüllen können.

Insofern ist das alles wohl ein bisschen auch der Pandemie und der Geschwindigkeit geschuldet. Es ist leider, wie es ist: Die Daten sind nicht wirklich valide, und insofern haben wir sie der Transparenz halber vollumfänglich in Anhang 4b präsentiert, aber nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Der eine Teil ja. Die andere Frage war die nach der Operationalisierung für den medizinischen Bedarf: Sauerstoffgabe, intensivmedizinische Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Ah, okay. – Da gab es tatsächlich, was der primäre Endpunkt war, den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Hospitalisierung. Es gab hier keine präspezifizierten Kriterien im Hinblick auf bestimmte Parameter, die bei der Hospitalisierung vorliegen sollten, sondern es oblag vollumfänglich dem Prüfarzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Teupen, sind die Fragen beantwortet?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

– Okay. – Als Nächsten habe ich Herrn Kaiser vom IQWiG. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu dem ganzen Komplex Impfung ein, zwei Fragen und auch eine Anmerkung.

Ich kann verstehen, dass die Trennung geimpft/ungeimpft vielleicht nicht ausreichend klar zwischen der tatsächlichen konkreten Situation differenziert. Es gibt eine Population, die bezüglich der Impfung, nicht zwingend bezüglich der Reduktion des Risikos differenziert wird, einfach deswegen, weil gegebenenfalls die Impfung auch nicht so anschlägt; das hatten Sie auch so beschrieben, Herr Wörmann. Es geht also eigentlich um den Immunstatus.

Die Frage ist, wie man diese Population abgrenzen kann; denn das gilt ja nicht für alle ursprünglich einmal als „mit einem Risiko für einen schweren Verlauf“ bezeichneten Patientengruppen. Also, um es mal ganz konkret zu sagen: Menschen unter 60, die eine gut behandelte Hypertonie haben, werden natürlich eine ganz andere Situation jetzt nach einer Impfung haben, als sie das vorher hatten. Und da wird sich auch ganz konkret die Frage stellen: „Haben die überhaupt noch ein Risiko für einen schweren Verlauf?“; denn das ist ja auch die Indikation von Remdesivir. Wenn man sich einmal anschaut – und so kann man sich dem Ganzen vielleicht nähern –, wie jetzt in der Situation, da es die Impfung seit längerer Zeit gibt, Studien in dieser Population „erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf“ durchgeführt werden, also was da die Ein- und Ausschlusskriterien sind, dann sieht man auch tatsächlich diese Unterscheidung.

Bei den Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder einer immunsupprimierenden Erkrankung – dazu gehören sicherlich auch die onkologischen Erkrankungen – spielt der Impfstatus für den Einschluss keine Rolle. Bei ihnen wird per se davon ausgegangen, dass sie weiterhin ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf haben. Ein Großteil der Patienten, die aber in diese Studie eingeschlossen worden sind und für die ursprünglich auch diese Indikation gestellt worden ist – dazu gehören zum Beispiel diejenigen mit Bluthochdruck, aber auch diejenigen mit Adipositas als einzigem Risikofaktor –, wird in solche Studien nur noch *dann* eingeschlossen, wenn sie nicht vollständig geimpft sind, weil man eben durch die Impfung genau das Risiko für einen schweren Verlauf reduzieren würde. Es wäre auch ein wenig seltsam, wenn aus der Tatsache, dass jetzt mit der Botschaft geimpft wird: „Damit reduziert ihr euer Risiko für einen schweren Verlauf“, man keine Konsequenzen im Sinne von „Jetzt gibt es auch ein geringeres Risiko für einen schweren Verlauf“ ziehen würde.

Also, die ganz konkrete Frage bezieht sich auf Folgendes. Man kann das durch zwei verschiedene Herangehensweisen in dieser Bewertung machen. Man kann entweder tatsächlich versuchen, diese Trennung zwischen geimpft und ungeimpft vorzunehmen; das ist übrigens etwas, was die Zulassungsbehörde auch im EPAR beschrieben hat. Die andere Sache, die man machen kann, ist: Man kann das Anwendungsgebiet mit Blick auf die heutige Situation interpretieren, also darauf, dass im Grunde genommen Remdesivir für vollständig geimpfte Menschen gar nicht zugelassen ist, die eben nicht eine immunsupprimierende Erkrankung oder eine immunsupprimierende Therapie haben, weil man da davon ausgeht, dass sie eigentlich gar kein höheres Risiko für einen schweren Verlauf mehr haben. Also, das sind so die verschiedenen Herangehensweisen. Die Frage an die DGHO wäre jetzt, ob Sie das nachvollziehen konnten und was aus Ihrer Sicht an dieser Stelle vielleicht der günstigere Weg wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau die Diskussion, die wir Ende letzten Jahres geführt haben, als es darum ging, welches Präparat wir in welcher Indikation einsetzen. Das bezog sich nicht allein auf Remdesivir, sondern auch auf die beiden oralen Präparate und auch die eben schon erwähnte Differenzialtherapie mit der Frage, ob nicht einer der monoklonalen Antikörper wirksamer oder vielleicht sogar für diese Gruppen besser geeignet wäre.

Wir haben uns von vornherein für den zweiten Ansatz entschieden, das heißt, die bessere Definition oder den Versuch der besseren Definition der wirklich vulnerablen Patienten, weil wir eben Sorge haben, dass auch mit den Daten, die wir jetzt haben, zum Beispiel der Titer neutralisierender Antikörper, für solche Therapien kein wirklich realistischer Parameter für

eine Therapiesteuerung ist. Wir wissen keinen wirklich kritischen Grenzwert, wir wissen, dass nicht alleine unsere Patienten diejenigen sind, die schlecht ansprechen – das können auch Patienten über 90 und mit multiplen Komorbiditäten sein –, und es ist völlig unrealistisch, zu denken, dass wir an dem Tag, an dem wir anfangen sollten zu behandeln, jetzt auch noch zum Beispiel über ein Wochenende wirklich gute Befunde in Bezug auf neutralisierende Antikörperkriegen würden, sodass auch ein bisschen Pragmatismus darin ist.

Die allererste Frage, die wir für den Auftrag, den wir damals vom BMG bekommen hatten, an die Firmen zurückschrieben, lautete, ob es eine Subgruppenanalyse der Parameter gibt, die Sie eben zum Teil schon genannt haben. Außerdem haben wir – viel wichtiger – gefragt, ob nicht das Vorliegen von zwei oder drei Risikofaktoren eine kritische Gruppe identifizieren würde. Zum Beispiel wäre zu fragen, ob nicht allein der unter 60-Jährige mit einer Hypertonie, sondern derjenige, der gleichzeitig einen Diabetes hat, der nicht gut eingestellt ist, oder der gleichzeitig eine ausgeprägte Adipositas hat, doch in die Risikogruppe hineinfällt. Diese Daten gibt es leider nicht in dieser Tiefe.

Zudem ist es nun leider auch so – wir haben das ganz bewusst in der Stellungnahme auch aufgeführt –, dass die Gruppe der uns als so vulnerabel erscheinenden Patienten in dieser Zulassungsstudie auch für Remdesivir relativ klein ist, dass wirklich die Gruppe der immunsuppressiv behandelten Patienten oder der onkologischen Patienten mit aktiver Krebserkrankung relativ klein ist. Das ist ein Stück weit unbefriedigend.

Ehrlicherweise denken wir aber, dass dann, wenn man diese Gruppe nehmen würde, der Unterschied dramatischer ausfallen würde, dass es nicht zulasten des Gesamtergebnisses gehen würde, sondern dass wir dann eher eine Gruppe hätten, die nicht diese relativ niedrige Hospitalisationsrate hat, sondern eine viel höhere hätte, die man entsprechend senken könnte. Beweisen können wir nicht, dass es so ist, aber das eben ist unser Ansatz. Dazu gehört genauso, dass wir den Ratschlag geben, im individuellen Fall eine Abschätzung zu machen, wie der klinische Verlauf ist.

In den Diskussionen, die wir zum Beispiel mit Humanmedizinern haben, ist es so: Es gibt durchaus eine Gruppe von Patienten mit Risikofaktoren, die wirklich jeder Virusinfekt schwer mitnimmt, auch in der Vergangenheit schon. Sie können wir nicht gut fassen, aber das wäre auch jemand, bei dem wir dem Allgemeinmediziner sagen, ihn oder sie lieber für so eine Therapie vorzusehen, während jemand, der zwar Risikofaktoren hat, aber sonst da gut durchgesehelt ist, vielleicht nicht die Risikogruppe darstellt. – Ich glaube, schärfer können wir es zurzeit nicht formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Kaiser, Sie hatten den Finger gehoben. Ich nehme an, Sie haben eine Nachfrage oder wollen insistieren. – Bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich will weniger insistieren; ich kann das sehr gut nachvollziehen. Das bedeutet aber eben auch, dass die Art und Weise, wie die Patientenpopulation ursprünglich in diese Studie eingeschlossen wurde, wobei die Definition oder die Beschreibung des Risikos für einen schweren Verlauf an *einem* Risikofaktor zum Beispiel auch bei unter 60-Jährigen festgemacht wurde, eigentlich in einer Situation einer vollständigen Immunisierung nicht mehr adäquat ist. Es mag immer einzelne Ausnahmefälle geben, wie Sie sie gerade zuletzt beschrieben haben, bei denen man aus der vorhergehenden Geschichte weiß, das nimmt die immer mit; das ist genau das, was Sie beschrieben haben. Aber vom Prinzip her würde man solch eine Population ja eigentlich nicht mehr so charakterisieren: Die haben – grundsätzlich alle – jetzt noch weiterhin ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf.

Das Problem besteht ein bisschen, wie Sie eben gerade auch beschrieben haben, mit dem immungeschwächten Zustand. Ja, ich gebe Ihnen recht, ich gehe auch davon aus, dass das eher dann ein größerer Effekt ist, einfach deshalb, weil vermutlich auch das Basisrisiko höher ist; das wissen wir nicht genau. Genau hinsichtlich dieser Gruppe gibt es in der Fachinforma-

tion leider auch den Hinweis, dass bezüglich der Sicherheit, also bezüglich der Nebenwirkung, eigentlich zu wenig Daten da sind, um zu sagen, dass Remdesivir da ausreichend sicher ist – das steht explizit in der Fachinformation –; denn diese wenigen Daten haben ja nicht nur Auswirkungen auf die Informationen zur Wirksamkeit, sondern natürlich auch auf die Informationen dazu, wie das mit den Nebenwirkungen ist.

Insgesamt haben wir hier also, so glaube ich, eine relativ unsichere Situation genau bei der Gruppe, die eigentlich dieses hohe Risiko heute unter der Impfsituation hat. Ich glaube aber auch, es ist notwendig, stärker zu beschreiben und einzugrenzen, wie auch immer das gelingen wird, was eigentlich heutzutage noch das Risiko für einen schweren Verlauf ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Nebenwirkungen sind ein kritischer Punkt für uns, weil wir uns gerade mit der Kombinationstherapie und der oralen Therapie am Anfang sehr schwer damit getan haben, diese Arzneimittelinteraktionen zu definieren, die dann auch von den Apothekern sehr intensiv bearbeitet wurden. Die beiden ersten, die an der Charité mit Remdesivir in dieser Situation behandelt wurden, waren, glaube ich, meine Patienten, ein junger Patient mit einer akuten lymphatischen Leukämie und ein älterer mit einer chronisch lymphatischen Leukämie. Insofern gibt es auch Rückmeldung aus anderen Behandlungszentren. Da wirkt es nicht so, dass es eine hohe Nebenwirkungsrate gibt. Das schließt es nicht aus, würde aber zu den Erfahrungen aus der Zulassungsstudie und auch aus den anderen Studien passen, dass Remdesivir in dieser Situation, über nur drei Tage gegeben, ein günstiges Nebenwirkungsprofil hat, mit aller Vorsicht. Aber, Frau von Lilienfeld, Sie kennen viele davon. Also, unsere Erfahrungen gehen in die Richtung. Das scheint nicht unser Problem zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau von Lilienfeld, Ergänzung.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich würde das bestätigen, auch aus dem relativ breiten Einsatz, der auch in unserem Zentrum in Jena erfolgt ist: Es ist ein gut verträgliches Medikament, es macht keine großen Probleme in irgendeiner Form. Es hat insbesondere nicht diese Problematik der Interaktionen. Insofern ist es vollkommen korrekt: Das wäre ein guter Moment für die Wissen generierende Versorgung, um wirklich mehr Informationen über die Nebenwirkungsrate zu haben. Aber der erste Eindruck ist sehr positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau von Lilienfeld. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Mich treibt diese Subgruppenbildung tatsächlich auch noch mal um, und dazu auch noch eine Frage an die Kliniker, was ich einmal aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme und jetzt auch aus der mündlichen mitgenommen habe: Wie würden Sie denn die Gruppe bezeichnen? Ich habe mitgenommen, „Geimpft/ungeimpft“ funktioniert so nicht. Aber wie würden Sie denn die Gruppe bezeichnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns als Terminus mit den anderen Fachgesellschaften auf den Terminus „Vulnerable Patient*innen“ fokussiert. Das ist natürlich auch nicht besser, weil Sie nicht anhand eines Checkpoint-Algorithmus, den man abhaken kann, sagen können: Das sind die vulnerablen Patienten. – Aber das sind die, die ich eben beschrieben habe. Das wären diejenigen mit mehreren Risikofaktoren oder den dominierenden Risikofaktoren; das sind zum Beispiel die Immunsupprimierten oder Personen mit aktiver Krebserkrankung. Wir wissen aber auch, dass zum Beispiel Patienten unter Dialyse zu den Hochrisikopatienten zu gehören scheinen oder jemand, der älter ist und einen ganz schlecht eingestellten Diabetes hat. Das ist eine Gruppe mit extrem hohem Risiko. Das sind aber wirklich Einzelerfahrungen der einzelnen Fachgebiete, die hierzu eingetragen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oder die Patienten von den Hausärzten, die immer Pech haben; das war die letzte Gruppe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich halte es für äußerst wichtig, dass wirklich in dieser Entscheidung – zumindest weil wir keine besseren Daten haben – das genau das ist, was wir mit ihnen kommuniziert haben. Viele von den Allgemeinmedizinerinnen waren überhaupt ein bisschen zurückhaltend, was diese Therapien angeht, und haben sich für andere Empfehlungen entschieden, mit denen wir eher Schwierigkeiten hatten. Aber ich glaube, aus der Erfahrung ist es genau das, was man denen gut vermitteln konnte, wo sie mitgehen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Deshalb wollte ich das auch noch einmal erwähnen, Herr Wörmann. Das war jetzt nicht zynisch, sondern das war die Gruppe, die weder einen schlecht eingestellten Diabetes noch sonst etwas hatte, sondern eben in der Vergangenheit immer schon Probleme hatte. Deshalb habe ich die nochmals ergänzend erwähnt. – Frau von Lilienfeld.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Vielleicht noch ganz kurz ergänzend dazu: Vielleicht tendiert Ihre Frage auch in die Richtung, welche Gruppe von denen mit Risiko vielleicht auch eine Vergleichstherapie bekommen könnte versus eben eine intravenöse Therapie. Da muss man sagen: Es gibt natürlich schon ein Kollektiv, was diese Risikofaktoren auf sich vereint, das als vulnerable Gruppe zu definieren ist, aber das zum Beispiel weite Anreisewege hat oder aus sonstigen anderen Gründen mit einer Tablette besser versorgt ist. Das heißt, es hat schon auch mit der Versorgungsstruktur zu tun, welches Medikament im Einzelfall gewählt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Lilienfeld. – Frau Bickel, Frage beantwortet, oder nicht? Also, wir haben jetzt eine Definition, aber die ist genauso sperrig.

Frau Bickel: Ja. Also, damit muss man jetzt umgehen. Also, ich bin auch nicht glücklich mit „Geimpft/ungeimpft“. Aber gut, das muss man sich auch noch einmal überlegen. – Ich habe noch eine komplett andere Frage. Dann würde ich erst einmal Frau Kunz vorlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Kunz und dann wieder Frau Bickel.

Frau Dr. Kunz: Ich habe zwei Fragen zur Hospitalisierung an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie schreiben selbst in Modul 3, Sie gingen davon aus, dass weiterhin ausschließlich in Kliniken Remdesivir eingesetzt werde, und aufgrund der Behandlungsdauer von drei Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung unter vorgegebenen Bedingungen werde vorrangig von einer stationären Therapie ausgegangen. Vor diesem Hintergrund möchte ich gerne wissen, wie Sie den Vorteil bei der Hospitalisierung im deutschen Versorgungskontext einordnen, wenn Sie doch davon ausgehen, dass die Patienten sowieso stationär behandelt werden. – Danach habe ich noch eine zweite Frage zur Hospitalisierung.

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

Frau Dransfeld (Gilead): Ganz grundsätzlich, um das nochmals zu betonen: Ja, die Studie 9012 ist im ambulanten Setting durchgeführt worden, und entsprechend ist da auch die formale Zulassung für das ambulante Setting erfolgt. Allerdings – ich glaube, das haben wir gerade in der Diskussion schon nachdrücklich gehört – ist es eine Gabe über drei Tage und, wie Sie gerade sagten, unter medizinischer Überwachung. Das bringt natürlich Erfordernisse mit sich, die in der Regel hier nicht gegeben sind. Und zum anderen, ganz wichtig, müssen die Patienten auch über drei Tage täglich anreisen. Der tatsächliche Einsatz – das habe ich auch dem entnommen, was die Kliniker hier gerade gesagt haben – erfolgt also wirklich ausschließlich stationär.

Zu Ihrer Frage hinsichtlich des Endpunkts Hospitalisierung: Der Endpunkt Hospitalisierung steht ja nicht für Hospitalisierung an sich, sondern es ist davon auszugehen, dass Patienten nur dann hospitalisiert werden, wenn sich der klinische Zustand verschlechtert. Also haben wir im Grunde hier einen Endpunkt, der gleichbedeutend ist mit einer klinischen Verschlech-

terung, und das ist natürlich in jedem Fall patientenrelevant, ungeachtet des Settings, über das wir hier sprechen.

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

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank. – Wenn es keine klaren Kriterien für die Hospitalisierung gab, dann ist es natürlich schwierig, das zu beurteilen. In dem Kontext habe ich auch noch eine Frage zu dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jedweder Ursache. Kann man da zum einen sagen, ob es da auch eine Mindestdauer gab, und zum anderen, ob bei diesem Endpunkt der Aspekt der Notwendigkeit der Beobachtung aufgrund von Nebenwirkungen von Remdesivir auch mit eingeflossen ist, also ob das auch ein Grund für Hospitalisierung war?

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

Frau Dransfeld (Gilead): Es gab, wie Sie sagen, zwei Endpunkte. Im Hinblick auf Hospitalisierung haben wir einmal die Gesamthospitalisierung; das waren 5 und 18 Patienten, also 5 unter Remdesivir und 18 unter Placebo. Diesen Endpunkt haben wir nicht eingeschlossen. Das IQWiG hat diesen Endpunkt ebenfalls lediglich ergänzend dargestellt. Vielmehr wurde der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 eingeschlossen. Das waren 2 Patienten unter Remdesivir und 15 unter Placebo.

Der Grund, warum ich die Zahlen hier nenne, ist Folgendes: Ja, es gab hier keine klaren Selektionskriterien im Hinblick auf die Einweisung in eine Klinik. Dessen ungeachtet sehen wir hier schon sehr deutliche Zahlen, und das obere Ende des Konfidenzintervalls liegt unter 0,6, um das noch einmal zu betonen. Den Unsicherheiten hierbei ist ja auch durch das IQWiG über seine Bewertung als „nicht quantifizierbar“ Rechnung getragen worden.

Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, ging es ihnen um die Drei-Tage-Therapie. Ich glaube, das war hier schlichtweg kein Parameter, der relevant ist, sondern man hat einfach nur geguckt: Wurden die Patienten wegen COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert, oder wurden sie aufgrund irgendeiner Ursache ins Krankenhaus eingeliefert, einschließlich COVID-19?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und eine Hospitalisierung wegen Nebenwirkungen haben Sie nicht?

Frau Dransfeld (Gilead): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Denn das war ja auch Teil der Frage, die Frau Kunz gestellt hat. – Frau Kunz, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Ja. Ein Teil wurde nicht beantwortet, nämlich ob es bei der Gesamthospitalisierung auch diese Mindestdauer von 24 Stunden gab.

Frau Dransfeld (Gilead): Ja, der Parameter ist – Entschuldigung, dann hatte ich die Frage missverstanden. Ja, das war ja gemäß Studienprotokoll; also insofern ist es auch hier angewandt worden.

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

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

– Danke. – Dann wieder Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe auch noch mal eine Frage bezüglich der Resistenzen, also inwieweit diese möglicherweise auch in Zukunft nicht zu erwarten sind. Man weiß mittlerweile – da geht es aber eher um die Veränderung des Spike-Proteins –, dass die Wirksamkeit der Antikörper bei bestimmten Varianten ja doch deutlich nachgelassen hat. Dazu hätte ich gern eine klinische Einschätzung von Ihnen, wie Sie das bewerten, auch im Hinblick auf zukünftige Varianten; aber in der Studie hier sind ja weder Omikron noch Delta überhaupt untersucht worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Erstes habe ich Frau Dransfeld, dann würde ich auch noch einmal an Herrn Wörmann und Frau von Lilienfeld weitergeben. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Die Wirksamkeit in Bezug auf die heutigen Varianten lässt sich im Grunde direkt und indirekt nachweisen. Einmal gibt es tatsächlich direkte Daten, das heißt In-vitro-Daten, die deutlich zeigen, dass Omikron und auch Delta gegenüber Remdesivir nach wie vor empfindlich sind. Das ist einmal der direkte Nachweis.

Der zweite Nachweis kann sicherlich auch indirekt geführt werden. Sie hatten gerade das Spike-Protein erwähnt. Hierbei ist die Zielstruktur etwas ganz anderes, nämlich die virale Polymerase. Hierzu gibt es tatsächlich Untersuchungen zu fast 6 Millionen Isolaten aus ganz unterschiedlichen Varianten, die zeigen, dass die virale Polymerase – dankenswerterweise, muss man sagen – im Hinblick auf ihre Struktur und auf ihre Aminosäuresequenz äußerst stabil ist, sodass wir auch hier davon ausgehen können, dass sie konserviert ist, sodass wir hier auch von einer weiteren Wirksamkeit von Remdesivir ausgehen. Sie ist also sowohl direkt als auch indirekt nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau von Lilienfeld, Herr Wörmann, Ergänzungen dazu?

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Von meiner Seite aus nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur in einer Richtung. Ich würde mich trotzdem nicht trauen, in die Zukunft zu schauen. Vor allen Dingen weiß ich nicht, wie wir es in Zukunft beurteilen. Ja, im Moment sieht es wirklich so aus, als sei es bei allen Mutanten, auch bei BA.5, vor allem das Spike-Protein, das Unterschiede habe. Aber ob das irgendwann auch mal Mechanismen der antiviralen Therapie umfasst, mag ich nicht vorhersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön – Frau Bickel, Frage beantwortet oder weitere Fragen?

Frau Bickel: Ja, ich habe noch eine weitere Frage; aber ich glaube, Frau Kunz hat sich dann wieder gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann stellen Sie jetzt Ihre Frage, und dann kommt Frau Kunz.

Frau Bickel: Ich habe tatsächlich noch mal eine Frage, wie das in Deutschland in der Versorgungspraxis aussieht, also wenn die Patienten dann quasi für diese drei Tage stationär behandelt werden. Kommen sie dann für drei Tage ins Krankenhaus, oder sind das möglicherweise Schwerpunktpraxen, wo sie dann behandelt werden? Wie sieht die eigentliche Versorgung aus? Gehen sie dann wieder nach Hause, oder sind sie dann drei Tage im Krankenhaus? Vielleicht könnten Sie uns das auch noch mal aus der klinischen Praxis beantworten.

Und dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Remdesivir wurde meines Erachtens auch von der Bundesregierung eingekauft. Sind Sie denn mittlerweile ganz regulär in den Verkehr gekommen, oder planen Sie das? Vielleicht könnten Sie mir als pharmazeutischer Unternehmer auch diese Frage noch beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann fangen wir mit Frau von Lilienfeld an. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich denke, es ist in der Tat so, dass sich das Feld da ein bisschen auffächert. Ich denke, die Menschen, die ausschließlich zu einer dreitägigen Remdesivir-Therapie tatsächlich ins Krankenhaus kommen, sind eher in der Minderzahl. Wenn sie sonst komplett ambulant zu führen sind, dann gibt man eher eine Antikörperkombination oder ein orales Medikament.

Wir haben aber, nicht zu verachten, viele Menschen, die in einer sehr frühen Phase der SARS-CoV-2-Infektion im Krankenhaus sind, zunehmend tatsächlich auch wegen anderer Situationen, bei denen es dort dann aufgefallen ist und dann eben das Remdesivir im Rahmen der stationären Therapie antiviral verabreicht wird, teilweise vor der Prozedur, die man eigentlich machen wollte, teilweise parallel dazu. Ich denke, das ist die Versorgungspraxis und -realität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur als Ergänzung. Es geht nicht um die Applikation von Remdesivir, sondern es geht um das Managen eines nachgewiesenen SARS-CoV-2-positiven Patienten, und das muss eben organisiert sein. Und wenn es am Wochenende nicht anders organisiert wird, dann landet er auf einer SARS-CoV-2-, auf einer COVID-Station in einem Krankenhaus. Wenn es in einer Praxis mit einem positiven Patienten zu organisieren ist, wäre das auch vorzuziehen. Deswegen, glaube ich, gibt es eine bunte Landschaft in Deutschland. Das hängt aber wesentlich eher von der Logistik ab, vom Umgang mit SARS-CoV-2-positiven Patienten in der Fläche, als wirklich von der Gabe von Remdesivir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld, jetzt zu der Frage: Wie ist der Status, sind Sie im Verkehr im klassischen Sinne? Wir haben ja gesagt: In Verkehr befinden Sie sich, daraus resultiert ja die Dossierpflicht. – Ich muss jetzt vorsichtig formulieren, weil ja andere Teilnehmer hier sind, die das als pharmazeutische Unternehmen ein bisschen anders sehen. Aber das sei dahingestellt.

Frau Dransfeld (Gilead): Es ist in der Tat so, dass zunächst das Bundesministerium für Gesundheit Remdesivir über ein Joint Procurement Agreement von der Europäischen Kommission beschafft hat. Da sind tatsächlich heute noch Restbestände verfügbar. Dessen ungeachtet sind wir am 1. Juni 2021 mit dem Produkt in die Distribution gegangen, in Abstimmung mit dem BMG natürlich. Das heißt, das Produkt kann seit 1. Juni 2021 bei Gilead bestellt werden.

Dazu ergänzend aber auch noch mal: Vor dem Hintergrund der dreitägigen Therapie unter medizinischer Überwachung, der Tatsache, dass dies logistische Erfordernisse mit sich bringt, und der Tatsache, dass Patienten jeden Tag über drei Tage irgendwohin fahren müssten, sehen wir den Einsatz von Remdesivir in Deutschland ungeachtet der formalen Zulassung ausschließlich stationär, und deswegen steht das Remdesivir entsprechend als Klinikprodukt zur Verfügung.

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

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Darf ich trotzdem noch mal eine Frage an die Kliniker richten, jetzt auch noch einmal zum Stellenwert von Molnupiravir und Paxlovid im Vergleich zum Remdesivir? Das heißt, dann spielt eigentlich in der ambulanten Versorgung auch bei diesen vulnerablen Patientinnen und Patienten – ich nenne sie jetzt auch so – eher die orale Gabe eine Rolle, während bei den anderen Patienten und Patientinnen, die dann sowieso schon im Krankenhaus sind, das Remdesivir eine Rolle spielt. Habe ich das richtig verstanden?

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

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Also, ich denke, generell kann man das so zusammenfassen, wobei das nicht ausschließlich zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Wörmann hatte ja eben von der kritischen Infrastruktur gesprochen, die vorhanden sein muss, um das eben zu machen, und sagte: Am Wochenende landest du halt auf der COVID-Station, oder du bist schon da, gelegentlich einer anderen Prozedur. Aber der Schwerpunkt ist, wie Frau Dransfeld sagt, dann im stationären Setting. – Herr Wörmann, okay so?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau das. – Es ist wirklich die Logistik, auch bei den Leukämiepatienten: Wenn ein Angehöriger das in der Stern-Apotheke abholt, kann der Patient

zu Hause bleiben, dann ziehen wir das vor. Aber wenn das jemand ist, der ohnehin nicht in gutem Zustand ist, dann wird er stationär behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber wenn ich Frau Dransfeld richtig verstanden habe, ist die Stern-Apotheke ja wohl nicht der Adressat der Belieferung durch den pharmazeutischen Unternehmer. – Sie haben ja gesagt: Kann bei Ihnen bestellt werden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel, Frage beantwortet? – Danke schön. – Dann habe ich jetzt noch mal Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, zum einen zu den Zulassungsaufgaben. Da war einmal ein vollständiger virologischer Bericht beauftragt – er sollte im Februar 2022 vorgelegt werden – und dann die Post-hoc-Analyse der Wirksamkeitseindpunkte, stratifiziert nach Serostatus. Da will ich jetzt nachfragen, ob es dazu schon Informationen gibt, ob da etwas vorgelegt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erste Frage. – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Das Problem mit dem Serostatus ist, dass dieser Status nicht Bestandteil des Protokolls war und von daher auch nicht systematisch erhoben wurde. Das heißt, der Serostatus konnte lediglich bei denjenigen Patienten erhoben werden, die zu Beginn der Studie einer Blutentnahme für ganz generelle optionale Biomarkeranalysen zugestimmt haben. Das sind de facto etwa 50 Prozent der Patienten, und das natürlich nicht zwingend randomisiert. Das heißt, es ist hier auch unklar, ob das überhaupt einem repräsentativen Teil aus der Studienpopulation entspricht. Insofern gibt es da einen Report, der aber in keinerlei Weise valide Aussagen mit sich bringt, eben aufgrund der Tatsache, dass der Serostatus nicht systematisch erhoben wurde. Insofern liegen uns dazu leider keine validen Daten vor.

Zu dem virologischen Bericht: Der virologische Bericht sollte in der Tat fertig sein, ist aber noch nicht fertig.

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

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank erst mal dafür. Und dazu gibt es dann auch keine Konsequenzen, wenn der Bericht zum Serostatus jetzt nicht vorgelegt wird?

Frau Dransfeld (Gilead): Wie gesagt, der Report wurde ja erstellt. Es ist in der Tat so: Ja, der Report ist gemacht worden, aber der Report bietet hier in keinerlei Weise aussagekräftige Daten, weil eben der Serostatus überhaupt nicht systematisch erhoben wurde. Von den 17 Patienten mit Endpunkt, also Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, liegt gerade einmal für 6 der Serostatus vor. Das heißt, wir haben hier nur eine Zufallsauswahl, die aber tatsächlich keine Aussage erlaubt.

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

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank. – Dann hätte ich noch eine zweite Frage, wenn das erlaubt ist.

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

Frau Dr. Kunz: Sie bezieht sich auf die Risikofaktoren. Es wurde vorhin schon thematisiert, dass ein Großteil oder die Mehrheit der Patienten mindestens zwei Risikofaktoren hatte. Unsere Frage ist jetzt, ob es auch Auswertungen für Patienten mit nur einem Risikofaktor auch im Hinblick auf die Hospitalisierung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Solche Auswertungen gibt es tatsächlich leider nicht. Das hängt unter anderem damit zusammen, dass tatsächlich 73 Prozent der Patienten in der Studie zwei oder mehr Risikofaktoren aufwiesen.

Vielleicht noch einmal nachgelagert zu der Diskussion zu den hämatologischen und den immun geschwächten Patienten: Da hatten jeweils 5 bzw. 3 Prozent der Patienten entsprechende Risikofaktoren, was Immunschwächung angeht, und 4 versus 6 Prozent, was die onkologischen Erkrankungen angeht. De facto ist es also so, dass die allermeisten Patienten, wie vorhin gesagt, mehr als einen Risikofaktor aufwiesen, sodass die Zahlen dann natürlich extrem gering werden, was eine valide Analyse hinsichtlich nur eines Risikofaktors angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Kunz und dann Herr Kaiser dazu. Oder sollen wir zuerst Herrn Kaiser nehmen? – Ja, Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich wundere mich gerade, Frau Dransfeld, dass Sie sagen, dass es die Auswertung nicht gebe. Sie gibt es. In dem Anhang Ihres Dossiers gibt es ja, stratifiziert nach den Risikofaktoren, eine entsprechende Auflistung. Das Problem bei der Analyse, die Sie durchgeführt haben, ist, dass Sie dabei nach drei Kategorien getrennt haben: kein Risikofaktor, ein Risikofaktor, zwei oder mehr Risikofaktoren. „Kein Risikofaktor“ hätte es eigentlich nicht geben dürfen; das sind auch nur ganz wenige Patienten, ich glaube drei und fünf oder so etwas.

Allerdings haben Sie den Interaktionstest über alle drei Gruppen durchgeführt. Er untersucht also, ob sich die drei Gruppen unterscheiden. Dadurch, dass Sie in der einen Gruppe, nämlich derjenigen ohne Risikofaktor, kein einziges Ereignis und damit ein unendlich großes Konfidenzintervall haben, zerhauen Sie sich den Interaktionstest total. Man sieht durchaus, dass bei einem Risikofaktor gerade einmal ein Ereignis aufgetreten ist; das ist immerhin ein Viertel der Population. Fast alle Ereignisse sind nur bei mindestens zwei Risikofaktoren aufgetreten.

Also, insofern gibt es zum einen die Analysen. Zum anderen würde ich nicht sagen: „Das ist nicht aussagekräftig“, sondern es ist ziemlich deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reaktionen darauf? – Herr Wörmann, Sie schütteln mit dem Kopf; dann kann Frau Dransfeld noch ein bisschen nachdenken, bis sie dran ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich schüttele nicht den Kopf, sondern ich wiege den Kopf nachdenklich, weil die Ergebnisse ziemlich identisch sind. Mit den Daten zu Molnupiravir und Nirmatrelvir kommt fast identisch dasselbe heraus. Aber weil die Anzahl der Ereignisse so niedrig ist, sind die Konfidenzintervalle riesig groß. Deswegen fällt es uns schwer, es bei diesen relativ kleinen Zahlen wirklich zu interpretieren. Deswegen: Nein, kein Schütteln des Kopfes; aber wir haben durchaus Probleme, das auf der Basis dieser wenigen Ereignisse in Empfehlungen umzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann berichtige ich mich fürs Protokoll: Herr Wörmann hat das Wort bekommen, weil er den Kopf nachdenklich wiegte. – Frau Dransfeld, Sie hatten den Finger gehoben. Das war korrekt? Und zwar den Mittelfinger.

Frau Dransfeld (Gilead): Nein, in keinerlei Weise. Das war eindeutig der Zeigefinger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Zeigefinger, okay.

Frau Dransfeld (Gilead): Ja, ich möchte mich korrigieren, weil ich in meiner Aussage unpräzise war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser hat es gemerkt.

Frau Dransfeld (Gilead): Herr Kaiser merkt es, ja. – Natürlich gibt es die Analysen, aber wegen ich vorhin gesagt habe, die sind schlichtweg nicht aussagekräftig, ist Folgendes: Wir hatten einfach unter Remdesivir nur zwei Ereignisse. Deswegen ist es natürlich sehr schwie-

rig, hier noch separate Auswertungen über verschiedene Strata hinweg zu treffen, was Risikofaktoren angeht. Insofern ist es eher der Ereignisrate geschuldet: Analysen ja, aussagekräftige Ergebnisse nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, Sie bewegen sich jetzt auffällig auf dem Stuhl. Ist das jetzt irgendwie als Wortmeldung zu werten oder als etwas, was protokollierungswürdig ist, oder war das dem Zufall geschuldet? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nein, ich wiege den Kopf – das habe ich ja eben schon mal gehört – wegen der Aussage, weil es da nur zwei Ereignisse gebe, könne man das nicht. Also, das ist schon eine sehr klare Trennung an der Stelle. Man sieht das ja auch an dem Basisrisiko. Und es ist schon klar: Wir haben ein breites Konfidenzintervall, in der Gruppe mit maximal einem Risikofaktor. Aber wenn man jetzt auch noch heranzieht, dass es hier um schwere Verläufe geht, um Hospitalisierung, dass es hier darum geht, dass mehr Risikofaktoren das Risiko für schwere Verläufe erhöhen, dann passt das schon alles ziemlich gut zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Dr. Köhler von der PatV.

Herr Dr. Köhler: Ich habe eine Frage an den pU. Sowohl das Bundesverfassungsgericht als auch die DEGAM und jetzt auch die klinischen Vertreter haben in ihrer Stellungnahme von vulnerablen Gruppen gesprochen. Wir haben jetzt einen Risikofaktor, wir haben zwei Risikofaktoren. Welche Risikofaktoren führen denn zu einer vulnerablen Gruppe und in welcher Ausprägung? Das ist vielleicht eine juristische Frage. Wir hatten zwischenzeitlich auch mal Berichte über akute Nierenfunktionsstörungen. Wie ist denn der heutige Stand der Kenntnis hierzu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Köhler. – Zu den Vulnerablen noch mal Frau Lilienfeld und Herr Wörmann und dann der pU.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Ich finde es extrem schwierig, sich da wirklich festzulegen, wann die vulnerable Gruppe anfängt und wann sie aufhört; das ist einfach fließend. Außerdem ist der eine Risikofaktor nicht gleich risikobehaftet wie der andere Risikofaktor, wie wir eben in der Gruppe der Menschen mit Krebserkrankungen auch sehr gut beobachten können. Das heißt, es ist also schon ein Problem. Mit anderen Worten: Ich finde es nach dem, was wir im Moment wissen, schwierig, das wirklich ganz präzise zuzuordnen, und würde mich da eher zurückhalten. Ich weiß nicht, ob Herr Wörmann noch etwas dazu sagen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich glaube, dem, was wir vorhin gesagt haben, ist nichts hinzuzufügen. Wir hätten gerne diese Daten mit größeren Patientenzahlen. Es ist sicherlich spannend, das zu tun. Aber so ist es ein bisschen dünnes Eis.

Vielleicht noch ganz konkret zu der Frage von Herrn Köhler nach der akuten Niereninsuffizienz: Ja, das ist ein kritisches Thema; aber soweit ich die Daten über schaue, sind diese Fälle fast alle im Kontext einer anderen schweren Erkrankung aufgetreten, wo man sozusagen nicht eine primäre Niereninsuffizienz hat, sondern schwersten Verlauf einer Erkrankung, vielleicht auch Infektion, wobei auch eine Niereninsuffizienz aufgetreten ist, die dann zusätzlich ein negativer Risikofaktor geworden ist, wegen aller Medikamente, die man geben muss. Akute Niereninsuffizienz im Moment würden wir nicht als Risikofaktor für eine vulnerable Personengruppe nehmen, sondern die Dialysepflichtigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld, haben Sie noch eine Ergänzung?

Frau Dransfeld (Gilead): Vielleicht ganz kurz eine Ergänzung. Als pharmazeutischer Unternehmer sind wir selbstverständlich an die Zulassung gebunden. In der Zulassungsstudie sind entsprechende Risikofaktoren definiert worden, die wir hier anlegen. Mehr kann man aus

Sicht des pharmazeutischen Unternehmers dazu nicht sagen. Für uns ist die Zulassung bindend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön. – Herr Köhler, Frage beantwortet, oder?

Herr Dr. Köhler: Vielleicht so weit wie möglich. Man muss vielleicht auch das Gesundheitssystem in einigen Teilen als vulnerabel ansehen, denn wenn ich in der Praxis sehe, dass ein Ergebnis eines PCR-Tests nach drei Tagen vorliegt, dann frage ich mich: Wie kann da eine frühzeitige Therapie, die dann vielleicht noch stationär erfolgen sollte, bei diesen Gruppen überhaupt realisiert werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, aber über die Vulnerabilität des Gesundheitssystems machen wir eine mehrtägige Anhörung im Gesundheitsausschuss. Okay. – Herr Wörmann, Sie haben sich jetzt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz dazu. Wir haben uns ganz bewusst in unseren Empfehlungen dafür entschieden: Typische charakteristische Symptomatik plus Antigentest reicht uns zur Indikationsstellung für eine Therapie. – Dazu stehen wir auch weiterhin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Weitere Fragen? – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich glaube, Frau Bickel hatte sich vor mir gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte Sie jetzt; es ist mir aber auch ziemlich egal. Dann Frau Bickel, anschließend Frau Kunz.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage auch an die Kliniker. Gibt es Daten, die belegen – also, es müssen dann ja Auswertungen sein –, wo die Immunantwort nicht ausreichend war, gerade bei den Patienten, die beispielsweise Malignome haben etc.? Bei wie viel Prozent der Patienten ist zu erwarten, dass die Immunantwort nach einer Impfung nicht ausreichend ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lilienfeld.

Frau Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal (DGHO): Das hängt davon ab, welche Charakteristika die Menschen selber mitbringen bzw. welche Art von Therapie sie bekommen. Es gibt Gruppierungen, bei denen Sie mit einer 80-prozentigen Wahrscheinlichkeit davon ausgehen können, dass die Immunantwort keinesfalls ausreichend ist, vielleicht sogar noch mehr, und es gibt Gruppen, in denen Sie davon ausgehen können, dass die Immunantwort altersadaptiert mit der Kontrollkohorte vergleichbar ist.

Gerade bei Menschen mit Malignomen ist zu beachten, dass sie eher älter sind und eben eher auch andere Komorbiditäten mitbringen. Das heißt, es ist sehr spezifisch. Ganz konkret sind es vor allem die hämatologischen Neoplasien mit den entsprechenden Therapien wie zum Beispiel eine B-Zell-Depletion, die zu einer starken Reduktion der Immunantwort führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lilienfeld. – Herr Wörmann, Ergänzungen oder okay? – Herr Wörmann hebt den Daumen. – Frau Bickel, weitere Frage?

(Frau Bickel: Nein, danke, das war es, vielen Dank!)

– Okay. – Dann Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Veränderung der Viruslast. Sie hat sich in beiden Armen kaum unterschieden. Gibt es eine Erklärung dafür, warum sich unter dem antiviralen Wirkstoff Remdesivir die Viruslast nicht stärker verringert als unter Placebo?

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

Frau Dransfeld (Gilead): Der Mechanismus, der dahinterliegt, ist tatsächlich vollkommen unklar. Da kann man postulieren, ob der Proofreading-Mechanismus, ein Korrekturmechanismus, den SARS-CoV-2 hat, dabei tatsächlich irgendeine Rolle spielt, sodass da die Wirk-

samkeit womöglich zum Teil ausgehebelt wird, wobei auch ganz klar ist, dass sich Remdesivir diesem Mechanismus entziehen kann. Aber noch mal: Das ist reine Spekulation.

Interessant ist an der Stelle aber auch, dass sich auch unter den anderen antiviralen Arzneimitteln bzw. Arzneimitteln, die bei COVID-19 eingesetzt werden, nicht so wirklich eine komplett klare Korrelation zwischen Viruslast und klinischen Ereignissen zeigt, wobei man hier auch sagen muss: Hier haben wir halt in den Studien ausreichend klinische Ereignisse, die zur Bewertung herangezogen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Kunz, Frage beantwortet?

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

– Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Dransfeld, dann dürfen Sie aus Ihrer Sicht noch mal die wesentlichen Punkte adressieren.

Frau Dransfeld (Gilead): Zunächst mal ganz herzlichen Dank für die sehr spannende Diskussion, die, glaube ich, noch mal deutlich zeigt, in welchem dynamischen Bereich wir uns hier bewegen. Kernthema waren auch hier wieder wie beim letzten Mal die Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Daten auf den heutigen Versorgungskontext.

Insofern würde ich mich tatsächlich gern noch mal kurz wiederholen vom Anfang her: Was wir ganz klar sehen, ist zum Ersten die deutlich geringere Hospitalisierungsrate mit einem hochsignifikanten Unterschied. Zum Zweiten sehen wir hier erkrankungsbezogene Ereignisse – das haben wir nicht weiter diskutiert –, natürlich mit aller Vorsicht, Post-hoc-Analyse. Dessen ungeachtet bestätigt sich auch hier bei den klinischen Ereignissen, den erkrankungsbezogenen Ereignissen die gute Wirksamkeit.

Dann sind in der Diskussion sicher noch einige sehr relevante Themen aufgekommen, nicht unbedingt klassisch nutzenbewertungsrelevant. Aber es gibt wenig Probleme mit Interaktionen, die Compliance ist quasi über die intravenöse Gabe in der Klinik gesichert, gerade auch bei den onkologischen Patienten. Insgesamt war die Rückmeldung: Remdesivir ist robuster. Zusammenfassend würde ich gern noch einmal betonen, dass der Zusatznutzen hier aus unserer Sicht absolut gerechtfertigt ist, und sage noch einmal herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dransfeld, herzlichen Dank an Frau von Lilienfeld und Herrn Wörmann, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Tag. Danke schön und tschüss!

Schluss der Anhörung: 14:32 Uhr