



Mündliche Anhörung

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

hier: Sotrovimab (D-817)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. September 2022
von 11:08 Uhr bis 12:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Plesnila-Frank
Frau Mohrlang
Herr Westermayer
Frau Wallisch

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

Frau Dransfeld
Frau Mohr

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Surmund
Herr Dr. Jah

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

Herr Pelz
Frau Perez

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

Frau Fröling
Herr Cöster

Angemeldeter Teilnehmender der **UK Essen:**

Herr Prof. Dr. Witzke

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Dormann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat



Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Tag, meine Damen und Herren. Herzlich willkommen zu dieser Anhörung zum Wirkstoff Sotrovimab zur Behandlung der COVID-Erkrankung. Sie sehen mich dieser Anhörung vorsitzen. Mein Name ist Anje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel hier im G-BA. Herr Hecken und Herr Zahn müssen sich für heute leider entschuldigen. Deshalb führe ich Sie durch diese Anhörung. Es wird ein Wortprotokoll geführt, und somit werden alle Ihre Einlassungen weitergegeben und diskutiert.

Beginnen wir mit den Formalien, die jedes Mal gleich sind. Zu dieser Indikation und diesem Wirkstoff gab es eine Reihe von Stellungnehmern. Wir danken dem pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, der AkdÄ, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Fachgruppe Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO, Herr Professor Dr. Oliver Witzke hat als klinischer Einzelstellungnehmer Stellung genommen, als weitere pharmazeutischen Unternehmer haben AstraZeneca, Gilead Sciences, MSD und Pfizer Stellung genommen, ebenso der vfa.

Von den Stellungnehmern sind heute anwesend: für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline Frau Plesnila-Frank, Frau Mohrlang, Herr Westermayer und Frau Wallisch, für UK Essen Herr Professor Dr. Witzke, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Dormann, für Gilead Frau Dransfeld und Frau Mohr, für AstraZeneca Frau Surmund und Herr Dr. Jah, für MSD Herr Pelz und Frau Perez – Herr Pelz und Frau Perez sind nicht zu hören –, für Pfizer Frau Fröling und Herr Cöster und für den vfa Herr Bussilliat. – Wer macht die Einführung für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Plesnila-Frank, bitte.

Frau Plesnila-Frank (GlaxoSmithKline): Herzlichen Dank, Frau Behring. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrte Frau Behring! Vielen herzlichen Dank für die kurzen einleitenden Worte, die Begrüßung und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Ich möchte Ihnen zunächst unser Team von GSK vorstellen: Wir sind zusammen im Büro in München. Das sind Frau Dr. Cordula Mohrlang, sie ist Ärztin und unsere medizinische Fachexpertin, Frau Laura Wallisch ist für unsere Dossiererstellung verantwortlich, und mein Kollege Bernd Westermayer ist unser Experte für methodische und statistische Fragen. Mein Name ist Carlotta Plesnila-Frank. Ich leite den Bereich Market Access Specialty Care bei GlaxoSmithKline.

In der heutigen Anhörung wollen wir über den monoklonalen Antikörper Sotrovimab sprechen. Sotrovimab wurde im Dezember 2021 für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 Kilogramm mit Coronavirus-Krankheit zugelassen, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben. Ich möchte zwei Punkte beleuchten, die uns besonders wichtig sind.

Erstens möchte ich auf die spezielle Versorgungssituation mit Sotrovimab eingehen: Für wen ist Sotrovimab geeignet? Zweitens möchte ich auf die Evidenz und die sehr guten klinischen Ergebnisse, die wir im Dossier und in der Stellungnahme vorgelegt haben, eingehen, dies natürlich in der gebotenen Kürze. Ich möchte nicht umfassend über COVID-19 sprechen, da diese Infektionskrankheit allgemein bekannt ist und mittlerweile viele von uns sie selbst erlebt haben. Jetzt soll es insbesondere um Menschen mit Komorbiditäten oder unzureichender Immunkompetenz gehen, zum Beispiel Patienten und Patientinnen, die aufgrund ihres geschwächten Immunsystems nicht ausreichend von einer Impfung profitieren und/oder Patienten und Patientinnen mit komplexen Risikofaktoren.

Dass eine genaue Bestimmung dieser vulnerablen Gruppen schwierig ist, wurde in diesem Gremium bereits intensiv diskutiert. Genau bei diesen Patienten und Patientinnen kann COVID-19 zu einer schweren Erkrankung fortschreiten. Infolge dessen müssen Betroffene

stationär versorgt werden – bis hin zu einer umfangreichen intensivmedizinischen Behandlung. Der schwere, mitunter ungewisse Verlauf und die Hospitalisierung sind sowohl für die Betroffenen selbst als auch für ihre Familien und Angehörigen eine große Belastung, und daran hat sich nichts geändert.

Deshalb werden im Rahmen der Pandemie, aber auch beim Übergang zur endemischen Lage nach wie vor wirksame Therapien benötigt, die das Fortschreiten von COVID-19 im frühen Stadium verhindern und so besonders gefährdete Patienten und Patientinnen vor einem schweren Verlauf bewahren. Mit Sotrovimab wurde ein monoklonaler Antikörper zugelassen, der genau das erlaubt. Er kann das Fortschreiten der Erkrankung im frühen Krankheitsstadium verhindern.

Dies führt mich zu meinem zweiten Punkt, den ich adressieren möchte, den Daten: Der hier vorliegenden Nutzenbewertung liegt die COMET-ICE-Studie zugrunde, die den Wert von Sotrovimab in der Pandemiebekämpfung sehr gut aufzeigt. COMET-ICE ist eine randomisierte doppelblinde kontrollierte Studie mit über 1.000 Patienten, die Sotrovimab direkt mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, vergleicht. Die hinreichende Umsetzung der zVT in dieser Studie wurde vom IQWiG bestätigt.

In der Studie COMET-ICE wurden nicht hospitalisierte erwachsene Patienten in der Frühphase von COVID-19 mit leichten, mäßigen Symptomen und hohem Risiko für Krankheitsprogression eingeschlossen. Die Studie zeigte statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten. Ich möchte nur einige herausgreifen: So senkte die Behandlung mit Sotrovimab das Risiko für eine Hospitalisierung mehr als 24 Stunden oder Tod je nach Berechnungsmethode um bis zu 79 Prozent. Das Risiko für die Entwicklung von schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 konnte um 59 Prozent gesenkt werden, und auch das Sicherheitsprofil von Sotrovimab ist vorteilhaft. Nahezu alle Endpunkte mit Bezug zur Sicherheit lagen auf Placeboniveau.

Aus Sicht von GSK ist der Zusatznutzen von Sotrovimab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes somit erheblich. Dieser erhebliche Zusatznutzen leitet sich aus den bekannten Effektgrößen bei den soeben genannten, aber auch bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten in der COMET-ICE-Studie ab.

Gerne möchte ich noch einige aktuelle Aspekte einbringen. So ist Sotrovimab von der COVRIIN-Expertengruppe am RKI in ihre Behandlungsrichtlinie aufgenommen und wird im Versorgungsalltag von Ärzten bei Risikopatienten angewendet. Hervorheben möchte ich in diesem Zusammenhang, dass die dynamische Pandemiesituation eine besondere Herausforderung bei der Generierung von klinischer Evidenz in Form von randomisiert kontrollierten Studien darstellt. Um dennoch eine Aussage zur erhaltenen Wirksamkeit von Sotrovimab auf die aktuell zirkulierenden Virusvarianten einschließlich Omikron und seiner Subvarianten machen zu können, wurde und werden Evidenz in Form von In-vitro-Neutralisationsdaten sowie Daten aus der Versorgungsrealität erhoben. Diese haben wir bereits in unserer Stellungnahme beschrieben. Wir sind gerne bereit, diese in dieser Anhörung mit Ihnen zusammen weiter zu vertiefen.

Ein letzter Kommentar: Ja, die momentane Situation ist um ein Vielfaches besser als noch vor einem oder zwei Jahren – Dank der Impfungen und der Therapeutika. Jedoch bleibt es in Anbetracht des dynamischen Geschehens von großer Bedeutung, dass Therapien für besonders gefährdete Menschen – und um diese geht es hier – zur Verfügung stehen und umgehend eingesetzt werden können. Wir hier im Raum und GSK, sind davon überzeugt, dass der Antikörper Sotrovimab auch zukünftig eine entscheidende Rolle im Kampf gegen diese Erkrankung spielen kann. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, und vielen Dank auch für den Ausblick auf weitere Daten. Dieses Arzneimittel hat davon profitiert, dass es seit fünf Monaten auf dem

Markt ist, bevor wir zum ersten Mal in die Nutzenwertung eintreten. Anders als sonst üblich hat man in der Versorgung schon einige Erfahrungen gemacht. Nun stellt sich, das haben Sie selbst angesprochen, die Frage: Wie gehen wir mit der Omikron-Variante um, insbesondere, wenn in der derzeitigen Situation 100 Prozent Omikron in der Bevölkerung kursiert und die Wirksamkeit gegenüber Omikron eingeschränkt ist? Deshalb ist es interessant, wenn Sie sagen, Sie wollen Daten aus der Versorgung generieren. Das macht sich jetzt offensichtlich etwas schwierig. Aber wie sieht das aus? Wird das Arzneimittel eingesetzt? Wo wird es noch eingesetzt? Wie gehen Kliniker mit den Empfehlungen um, Omikron versus keine Wirksamkeit gegen Omikron? Gibt es dazu eine Positionierung oder eine Stellungnahme von den Klinikern? – Herr Professor Witzke, bitte.

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Vielen Dank. – Ich habe die Stellungnahme verfasst. Es ist schon dargestellt worden, dass die monoklonalen Antikörper eine Zeitlang die Standardtherapie für die frühe Infektion bei Risikopatienten gewesen sind. Das hat sich jetzt mit der Omikron-Variante klar gewandelt, sodass die direkt wirksamen antiviralen Medikamente für die meisten Patienten in der ersten Linie der Therapie stehen. Gleichfalls gibt es Patientenkollektive, insbesondere schwer immundefiziente Patienten und solche, die nicht auf die Impfung angesprochen haben, die vermutlich immer noch von einer zusätzlichen Therapie mit einem monoklonalen Antikörper profitieren. Es ist in der COVRIIN-Empfehlung weiterhin so aufgeführt, dass die Zusatztherapie zur antiviralen Behandlung mit Medikamenten, mit monoklonalen Antikörpern erwogen werden soll. Das heißt zusammengefasst: Die Nutzung der monoklonalen Antikörper zur Therapie ist gegenüber dem Jahresanfang erheblich reduziert. Aber es gibt einzelne Patienten, schwer immundefiziente Patienten, solche, die nicht geimpft sind oder nicht geimpft werden konnten, bei denen man in diesen Einzelfällen wirklich immer noch von dem monoklonalen Antikörper Gebrauch macht und wo ich denke, dass Patienten profitieren können. Es gibt bei diesen Patienten die Phänomene der chronischen Infektionen. Dort sehe ich den Stellenwert, dass man weiter die monoklonalen Antikörper einsetzen kann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann mich dem anschließen, was Herr Witzke sagte, was im COVRIIN diskutiert wurde. In der Hämatologie/Onkologie sind wir deshalb besonders Experten, weil die Patienten zu den angesprochenen potenziell schwer immun-defizienten Patienten gehören. Ich glaube, die Wirksamkeit von Sotrovimab stellen wir nicht infrage. Wir haben, glaube ich, publiziert: die number needed to treat liegt bei 20. Das kann man als Zahl diskutieren. Das Problem für uns ist, dass wir Schwierigkeiten oder Sorgen haben, ob die komplette Evidenz der Zulassungsstudie COMET-ICE auf die jetzige Situation übertragbar ist. Herr Witzke hat es angedeutet, es geht vor allem um BA.4 und BA.5. Es geht darum, ob der Genesenstatus oder der Immunstatus Einfluss auf die Therapie hat. Diese Daten haben wir nicht.

Der zweite, für uns mindestens genauso große Punkt ist: Es gibt formal eine Competition. Wir haben mit dem Antikörper Evusheld, der Kombination von zwei monoklonalen Antikörpern, eine Alternative, die hier schon diskutiert wurde. Gerade ist eine Zulassung mit einer höheren Dosis von Evusheld erfolgt. Das wäre im Kontext von Sotrovimab zu diskutieren. Wir haben drei wirksame Virostatika mit dem Molnupiravir, mit der Kombination von Nirmatrelvir und Ritonavir und dem intravenös zu applizierenden Remdesivir. Wir haben keine vergleichenden Daten. Das heißt, wir haben eine relativ komplexe Situation, die mit der initialen Situation nicht vergleichbar ist. Konkret würden wir heute vielleicht keine placebokontrollierte Studie mehr verlangen, sondern kontrollieren, dass es gegen andere wirksame Therapien da ist. Das macht es schwierig. Deshalb würde ich Herrn Witzke exakt zustimmen. Es ist für uns wichtig, diese Option zu haben, aber die Zahl der Patienten, die wir dafür identifizieren, ist klein.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe Fragen aus dem Gremium. Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Rückfrage. Herr Witzke hat auf die Patienten mit einer starken Immunsuppression oder einer immunsupprimierenden Therapie abgestellt, die von der Kombination einer antiviralen Therapie mit einem Antikörper vorrangig profitieren. Nur waren diese Patienten in der Zulassungsstudie von Sotrovimab explizit ausgeschlossen. Vor dem Hintergrund wollten wir fragen, ob es Erfahrungen in der Kombination mit Sotrovimab aus der Praxis gibt, weil man aus der Studie für diese Patienten nichts ableiten kann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Prof. Witzke, Sie sind direkt angesprochen worden. Würden Sie etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Die Erfahrung kann man nicht aus kontrollierten Studien nehmen. Das sind klinische Erfahrungen. Wir haben insgesamt hier in Essen 6.000 stationäre Patienten mit COVID-19 und viele immundefiziente Patienten behandelt. Ich habe gerade angedeutet, dass es bei schwer immundefizienten Patienten häufig zu einer chronischen Infektion kommt. Das heißt, die sind über Wochen und teilweise Monate positiv. Die antiviralen Therapeutika werden nur über wenige Tage gegeben. Es kommt häufig zu einem Rebound. Diese Patienten werden wieder krank. Da ist die klinische Erfahrung, dass die von einem monoklonalen Antikörper weiter profitieren können, der eine nachhaltigere und längere Wirksamkeit hat. Es sind wenige Patienten. Es kommt nicht aus einer kontrollierten Studie, sondern ist eine praktische Erfahrung, dass das in dem Kontext etwas bringt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Kunz, ist das ausreichend?

Frau Dr. Kunz: Noch kurz die Nachfrage: Sie sprachen allgemein von einem monoklonalen Antikörper. Gibt es Erfahrungen aus der Therapie mit Sotrovimab im Speziellen?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Wir haben in Essen meistens Sotrovimab eingesetzt. Das Evusheld ist für die Therapie erst seit wenigen Tagen verfügbar. Dort gibt es auch Diskussionen, wann man das eine, wann man das andere gibt, welches gerade etwas besser bindet. Ich denke, es ist nicht klar entscheidbar, welches günstiger ist. Das eine bindet vielleicht etwas besser, aber die Virusvarianten ändern sich. Meine Erfahrungen beziehen sich im Wesentlichen auf das Sotrovimab für diese angesprochene Indikation.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gut. – Die nächste Frage. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe anschließend an diese Diskussion eine Frage an den Hersteller. Sie haben in Ihrer Stellungnahme und im Eingangsstatement gesagt, dass Sie In-vitro-Daten und Daten aus Mausmodellen vorgelegt haben, aber jetzt auch noch retrospektive Kohortenstudien, die das vergleichen sollen, die insgesamt eher unsicherer Evidenz sind. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig verstanden habe, planen Sie randomisierte Studien mit neuen Virusvarianten. Habe ich das richtig verstanden? Falls ja: Wann könnte man damit rechnen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Bitte, Frau Mohrlang.

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Ich gehe gerne noch einmal auf das Thema Datenlage gegenüber Virusvarianten ein. Dazu hole ich etwas weiter aus. Grundsätzlich haben wir dargelegt, dass zur klinischen Wirksamkeit von Sotrovimab auch Daten aus der COMET-TAIL-Studie vorliegen. Diese Studie ist während einer Delta-Welle, also schon mit dem beginnend veränderten Virus durchgeführt worden. Darüber hinaus haben wir Daten aus den ebenfalls erwähnten Real-World-Studien vorgelegt. Wir haben uns in unserer Stellungnahme auf drei Publikationen bezogen. Allerdings kommen ständig neue hinzu. Wir sind als Firma daran interessiert, diese Brücke zwischen unseren Daten aus randomisiert kontrollierten Studien wie COMET-ICE in der ersten Welle der Pandemie, aus COMET-TAIL in der Delta-Welle, den

mehrfach erwähnten In-vitro-Daten, die ihre Limitation haben, zu schlagen. Die Übertragbarkeit in den klinischen Alltag ist hier immer wieder mit Fragen zu versehen.

Nichtsdestoweniger sind die In-vitro-Daten enorm wichtig, um zumindest einen Anhalt aus den Pseudovirus- oder Lebendvirusversuchen zu geben, um die Neutralisationsaktivität zumindest abschätzen zu können. Es bleibt aber die Herausforderung innerhalb dieser sich extrem schnell verändernden Situation, bestenfalls randomisiert kontrollierte Daten zu haben. Aber wir haben alle gesehen, wie schnell sich neue Subvarianten entwickeln können. Ergo glauben wir, dass Real-World-Evidenz trotz der genannten Limitationen diese Brücke schließen kann. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl von Daten gegenüber beispielsweise BA.2- oder BA.1-Varianten. Noch einmal: Bei Omikron BA.1 hatten wir eine vollerhaltene Wirksamkeit. In-vitro-Daten konnten beispielsweise zeigen, dass es zwischen BA.2 und BA.1 keinen Unterschied gab. Sagen wir es einmal wissenschaftlich etwas besser ausformuliert: Eine vergleichbare Wirksamkeit für die Endpunkte Hospitalisierung oder Tod konnte für Patienten, die unter dieser Variante untersucht worden sind, gezeigt werden.

Ich möchte auch ergänzen, dass in der COMET-ICE-Studie limitiert, wenn überhaupt Patienten aus den Hochrisiko-Gruppen eingeschlossen waren. Es waren schon mehr in der COMET-TAIL-Studie. Aber auch hier sehen wir die Brücke in der Real-World-Evidenz, weil beispielsweise Real-World-Daten mit mehr Patienten vorliegen, beispielsweise Transplant-Patienten oder Patienten mit anderen komplexen Erkrankungen, die diese Lücke füllen können.

Der letzte Punkt, den Sie angesprochen haben, ob wir weiter daran interessiert sind, randomisiert kontrollierte Studien durchzuführen: Das sind wir. Gleichzeitig muss man immer wissen, wie groß der Versatz ist. Ich glaube, wenn wir aus der jetzt laufenden BA.5-Welle randomisiert kontrollierte Daten darstellen, wird das wahrscheinlich in einem Jahr sein, selbst wenn man enorm schnell werden wird. Dann haben wir längst wieder die nächste Subvariante, davon ist zumindest auszugehen, obwohl wir als Hersteller nicht die große Glaskugel haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Nichtsdestotrotz, gute Daten zu generieren, lohnt sich immer. – Herr Vervölgyi, haben Sie dazu eine Rückfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein danke, das reicht mir.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe Frau Bickel, Herrn Ludwig oder Herrn Dormann – beide haben sich gemeldet –, Frau Kunz noch einmal und dann Frau Holtkamp. Beginnen wir mit Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker: Sie haben gerade ausgeführt, für wen die neutralisierenden Antikörper infrage kommen. Mich interessiert, wie das im Vergleich zu Remdesivir zu sehen ist. Das ist eine relativ aufwendige Applikation, also die Antikörper und jetzt auch Sotrovimab und im Vergleich Remdesivir. Welchen Stellenwert hat Sotrovimab?

Dann hat mich gewundert: Auf der Website von COVRIIN wird bei den neutralisierenden monoklonalen Antikörpern unterschieden, einmal zwischen dem Evusheld als erste Wahl und dem Sotrovimab als zweite Wahl. Wie schätzen Sie das in der Klinik ein? Herr Professor Witzke hat etwas dazu gesagt. Trotzdem frage ich mich: Wie kommt man zu diesen Einschätzungen gemäß COVRIIN, dass Evusheld erste Wahl ist, das jetzt auch zugelassen ist, und die zweite Wahl Sotrovimab? – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Remdesivir nicht vergessen, das war auch eine Frage. Herr Witzke, möchten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ja, das kann ich machen. – Die Basis der frühen Therapie sind die antiviralen Medikamente. Das sind die drei genannten, das Molnupiravir, das Remdesivir und Nirmatrelvir/Ritonavir, auch als Paxlovid bekannt. Das heißt, der Therapiestandard ist, dass diese antivirale Medikation bei Risikopatienten gegeben wird. Es

gibt aber einzelne wenige Patienten, die zusätzlich – das sind die schwer immundefizienten Patienten, die kein gutes Immunsystem haben – einen monoklonalen Antikörper bekommen. Das heißt, das ist immer ein Zusatz. Das ist niemals eine Monotherapie mit diesem Antikörper, sondern immer eine Zusatztherapie zu einem der drei genannten Medikamente.

Das sogenannte Evusheld bindet die aktuell kursierenden Varianten etwas besser und hat seit kurzer Zeit die Zulassung zur Therapie. Deshalb sagte ich, die größte Erfahrung dieser Kombinationstherapie existiert mit dem Sotrovimab. Ich selber bin Mitglied dieser Arbeitsgruppe, und deshalb wurde das Evusheld auf den ersten Platz dieser fakultativen Therapie gesetzt. Es hat aber einige Probleme bei der Applikation. Es muss in den Muskel gespritzt werden, was bei vielleicht schon schwerer vorerkrankten Patienten oder bei blutungsgefährdeten Patienten nicht einfach ist. Deshalb sehe ich grundsätzlich, dass es einen Platz für beide dieser Antikörper gibt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe noch Herrn Professor Wörmann und Herrn Dormann, Sie melden sich die ganze Zeit. Wenn Sie dazu noch etwas sagen, wäre das super. Wir beginnen mit Herrn Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurze Ergänzung zu dem, was Herr Witzke gesagt hat: Es fehlt uns leider die wirklich gute Datenlage. Die FDA hat die Diskussion zuerst aufgegriffen, da ging es um die Frage, wo der Wert von Evusheld ist. Es kam die Diskussion auf, dass in der Zulassungsstudie beide Antikörper in einer Dosierung von 150 Milligramm appliziert worden waren. Sowohl FDA als auch EMA empfehlen jetzt die doppelte Dosis. Auch das hat eine unsichere Datenlage, ist allein aufgrund von In-vitro-Daten bedingt. Insofern fehlen uns vergleichende Studien. Die Daten, die ich zitiert habe, die von EMA und FDA aufgegriffen wurden, haben dazu geführt, dass auch COVRIIN diese Gradierung gemacht hat und ein Unterschied bei der Empfehlung gemacht wurde. Ich glaube, der wichtigste Punkt ist der, den Herr Witzke betont hat. Es ist nicht komplett dasselbe Kollektiv. Wir sehen aber vulnerable Patienten. Die vulnerablen Patienten sind die, die in diese Studien aufgenommen wurden, die ein höheres Risiko für einen schlechten Verlauf von COVID-19 haben. Dann gibt es spezifisch die Patienten, die ein hochdefizientes Immunsystem, also speziell ein Antikörperbildungsproblem haben. Das sind die, die sich zusätzlich für diese Antikörper qualifizieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Dormann und Herr Ludwig zu diesem Thema.

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich bin auch gegen einen Blick in die Glaskugel, aber die Diskussion momentan scheint mir von verschiedenen Hypothesen geleitet zu sein. Wenn man auf die Datenlage zurückblickt, die uns vorliegt, haben wir letztendlich eine Studie, die zwischen dem 27. August 2020 und dem 11. März 2021 durchgeführt worden ist. Das ist nach RKI die zweite bzw. dritte Welle bzw. Phase null bis drei der Corona-Pandemie. Wir befinden uns jetzt in der Phase acht bzw. in der sechsten Welle, dominiert von BA.5, mit ungefähr, ich glaube, nach dem Wochenreport von letzter Woche etwa 96 Prozent. Dazu kommen noch drei Prozent BA.4, und dann bleibt noch ein kleiner Rest.

Wir haben das grundsätzliche Problem der hohen Dynamik der Pandemie, das ist uns allen bewusst. Aber ich denke, wenn wir eines in der Pandemie gelernt haben, dann das, dass jede einzelne Welle und jede einzelne Phase ein unterschiedliches klinisches Spektrum mit unterschiedlichen Morbiditäten und Mortalitäten ergeben hat. Ich habe selber viele Patienten und Patientinnen gesehen. Im Rahmen der Studie ist mir aufgefallen, dass wir im Rahmen der Omikron-Variante einen deutlich milderen Verlauf haben, als es bei der Delta-Variante der Fall war. Ich denke, das ist Konsens.

Wenn man sich den Endpunkt Hospitalisierung beliebiger Dauer aufgrund nicht respiratorischer Komplikationen anschaut, hat Sotrovimab keinen signifikanten Vorteil gebracht, sodass wir aus der Jetzt-Situation – das Dilemma haben wir – letztendlich eine Studie

der Vergangenheit beurteilen sollen, deren zweckmäßige Vergleichstherapie, wie Sie alle betont haben, eigentlich nicht vorhanden ist; denn wir hatten damals zu dem Untersuchungszeitraum in der zweiten und dritten Welle oder Phase null bis drei keine abgeschlossenen Impfzyklen der Patientinnen und Patienten. Von daher können wir über das fehlende Ansprechen auf bestimmte Impfungen oder Impfzyklen momentan nur spekulieren. Der Zulassungsstatus bezieht sich momentan auf entsprechende Risikogruppen, der aber diese Risikogruppe explizit nicht beinhalten kann. Von daher fehlt mir die Datengrundlage, aufgrund derer ein Zusatznutzen ausgesprochen werden kann. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Können Sie noch etwas zu dem sagen, was Frau Bickel gefragt hat? Es ging um den Unterschied zwischen erster und zweiter Option, Evusheld oder dieser Wirkstoff Sotrovimab, wieso es zu dieser Einteilung, zu dieser Abstufung kam?

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Ich denke, der Adressat ist Herr Wörmann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Nein, das geht an Sie. – Könnten Sie etwas sagen oder ableiten, wie das RKI oder die COVRIIN-Seite darauf kommen könnte?

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Wir hatten vorher eine Selektion, das heißt wir hatten eine Subspezialisierung oder eine Subpopulation, die explizit auf die Impfungen nicht angesprochen hat und keine Antikörper bilden konnte. Diese Subgruppe konnte man entsprechend analysieren. Da konnte man diese Daten zeigen. Aber wir haben in diesen Studien nicht diese Subgruppe der Nichtansprechenden auf Impfung gehabt. Das subsumieren wir jetzt sozusagen Post-hoc auf diese Risikokategorien. Die gab es aber damals nicht. Man muss vielleicht noch eines dazu sagen: Wenn man jetzt Risikokategorien einteilt, basiert das auf Risikokategorien einer geimpften Population. In der Phase zwei, drei hatten wir Risikokategorien noch nicht auf der Basis der geimpften Population allein bezogen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Frau Behring. – Ich glaube, das Entscheidende ist von Herrn Dormann gesagt worden. Ohne Zweifel sind die klinischen Erfahrungen extrem wichtig, aber es sind klinische Erfahrungen und nicht evidenzbasierte Grundlagen für die Entscheidung, wie die Antikörper in einer jeweils sehr dynamischen Entwicklung bei COVID-19 funktionieren. Ich bin etwas erstaunt, dass zwar viele Leitlinien genannt wurden, aber nicht die aktualisierte WHO-Guideline, die vor wenigen Tagen in der zwölften Fassung erschienen ist. Die sagt sehr eindeutig und klar, dass in der jetzigen Situation mit der BA.4-, BA.5-Prädominanz sowohl die Kombination Evusheld als auch Sotrovimab eine strong recommendation against use bekommen haben. Dafür gibt es Grundlagen.

Ich denke, es gehört sich, dass man sie erwähnt, wenn man diese Punkte anspricht. Die Leute, die diese Guideline seit zwei Jahren permanent aktualisieren, sind erfahrene und aus verschiedenen Disziplinen der Medizin kommende Experten. Ich denke, vor diesem Hintergrund müssen wir akzeptieren, dass wir den Nutzen nicht anhand klinischer Erfahrungen bewerten können, sondern wir müssen schauen, welche die vorherrschende Dominante ist und ob es dazu evidenzbasierte Studien gibt. Die gibt es für Sotrovimab und Evusheld definitiv nicht. Vor diesem Hintergrund müssen wir klar sagen: Der Zusatznutzen ist in der Situation bei BA.4, BA.5 nicht belegt. Wie das in Zukunft bei anderen Varianten sein wird, müssen wir abwarten.

Das andere ist etwas um den heißen Brei herumgeredet. Tatsache ist, dass es unabhängige Institutionen gibt, die in dieser Situation keinen Zusatznutzen für Sotrovimab sehen. Ich erinnere Sie an die damals etwas lustigen Versuche von Herrn Spahn, monoklonale Antikörper für viel Geld zu besorgen, die letztlich am Ende keine Wirksamkeit hatten und mehr oder weniger nicht eingesetzt wurden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank für dieses Statement. Das macht die versorgungsnahe Datenerhebung noch schwieriger, wegen fehlender Empfehlung. – Herr Professor Witzke noch einmal.

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ich habe noch zwei Anmerkungen zu dem Letztgesagten. In den Leitlinien sind die Versorgungsdaten, die es gibt und die den Autoren bekannt sind, nicht berücksichtigt worden, weil die S3-Leitlinien nicht auf der Grundlage dieser Daten erhoben werden können. Das ist der Unterschied der COVRIIN-Empfehlungen zum Beispiel zu den WHO-Empfehlungen, dass wir diese vorhandenen Daten zu Omikron-Varianten in der COVRIIN-Arbeitsgruppe mit einbezogen haben. Das erklärt, glaube ich, den Unterschied. Strong recommendation against basiert nicht auf klinischen Daten, sondern auf Reagenzglasdaten. Das heißt, das sind keine Patientendaten, sondern im Wesentlichen Reagenzglasdaten. Die vorhandenen Versorgungsdaten sprechen für eine Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper.

Ein letzter Punkt: Es wurde gesagt, die Daten seien im Wesentlichen bei ungeimpften oder wenig geimpften Patienten erhoben worden. Das ist richtig. Wir reden über den Einsatz insbesondere bei transplantierten oder hämatologischen Patienten. Das ist das, was Herr Wörmann und ich versuchen, zu sagen. Wir wissen, dass diese Patienten typischerweise nicht auf die Impfung reagieren. Auch wenn man die vier- oder fünfmal impft, können die nicht reagieren, weil die entsprechenden Zellen durch die Erkrankung und durch Medikamente gehemmt sind. Das ist die Patientengruppe, bei der wir die Medikation mit monoklonalen Antikörpern für sehr wichtig halten. Ich denke, dass die nicht ganz dem Ausgangskollektiv entspricht, aber dass es insbesondere Patienten sind, die keine Impfantwort gezeigt haben. Das ist, glaube ich, der wesentliche Punkt, den wir hier versuchen zu machen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das ist eine separate Gruppe, die zwar von der Zulassung umfasst, aber hier nicht separat untersucht worden ist. – Herr Professor Wörmann und dann nochmal Herr Professor Ludwig. Danach würde ich gern Frau Bickel zurückfragen, ob sie Antworten gefunden hat. Bitte, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung: Ich weiß, das macht sich jetzt nicht gut, Herr Ludwig, aber wenn ich die WHO richtig verstehe, ist die Strong recommendation gegen Ronapreve aber nicht gegen Evusheld ausgesprochen worden. Sotrovimab steht, glaube ich, so drin, wie Sie es sagen.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das stimmt nicht, Herr Wörmann. Ich habe sie mir zufällig vorhin noch einmal angeschaut. Die Strong recommendation war auch gegen Evusheld ausgesprochen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gegen Casirivimab aber nicht gegen – –

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich schaue gern noch einmal hinein. Aber unabhängig davon: Das, was eben angeklungen ist, dass die WHO-Guidelines und jetzt auch die zwölfte Fassung auf In-vitro-Daten oder nicht auf klinischen Studiendaten basieren, stimmt nicht. Sowohl zu den mehr oder weniger gut wirksamen antiviralen Medikamenten als auch zu den monoklonalen Antikörpern werden sehr wohl klinische Studiendaten ausgewertet, natürlich auch In-vitro-Daten, was die Empfindlichkeit der jeweiligen Varianten gegenüber den Wirkstoffen beinhaltet. Von daher würde ich die WHO-Leitlinien als ein wichtiges Instrument betrachten, evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen.

Natürlich sind Erfahrungen – – Herr Witzke, ich behandle auch jede Woche noch Patienten, die immunsupprimiert sind, die keine Antikörper haben. Die kenne ich sehr wohl in meiner Praxis, aber ich würde ihnen in der jetzigen Situation ohne vernünftige Daten, dass die jeweilige Variante auf ein antivirales Medikament oder einen Antikörper anspricht, sozusagen nur aufgrund früherer Daten gegen andere Varianten, diese Medikamente nicht geben. Ich denke, das ist ein großes Problem. Wir wissen, dass unter den Medikamenten einige sind, die bisher in Deutschland von der EMA noch nicht zugelassen sind, Molnupiravir als ein Beispiel.

Von daher sollten wir, glaube ich, doch nicht die evidenzbasierte Medizin, große klinische Studien, die bei der jeweiligen Variante etwas zeigen müssen, vollkommen außer Acht lassen. Das ist mein Appell. – Das andere schaue ich mir gern an, Herr Wörmann, dann kann ich Ihnen eine kurze E-Mail schicken.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir werden jedem Hinweis nachgehen und noch einmal genau prüfen. – Frau Bickel, sind Ihre Fragen beantwortet, oder gab es noch eine Rückfrage?

Frau Bickel: Alles klar, danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann habe ich noch eine Frage von Frau Kunz und Frau Holtkamp. Bitte, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Meine Frage bezieht sich auf die Risikofaktoren der Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren und ist zum einen an die Kliniker und auch an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet. An die Kliniker wäre die Frage: Erscheint die gewählte Altersgrenze von ≥ 55 Jahre als Risikofaktor aus klinischer Sicht angemessen?

Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer schließt sich daran. In der Studie hatten über 50 Prozent in beiden Armen nur einen Risikofaktor. Die Frage, die sich stellt, ist: Wie viele dieser Patienten hatten als einzigen Risikofaktor das Alter und von diesen Patienten dann auch das Alter unter 60 Jahre?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wie relevant ist die Altersgrenze? Wie würden Sie das als Kliniker einschätzen? Dann noch die Frage an den pU. Mag jemand etwas dazu sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal kurz: Das ist nicht mein Hauptthema. Das ist genau das, was wir am Anfang gesagt haben. Wir haben durchaus mit den Daten und Einschlusskriterien Probleme gehabt, weil es zum Beispiel auch einen BMI über 30 als Kriterium gab. Auch das finden wir als Einzelfaktor schwierig, genauso wie das Alter 55 Jahre. So, wie wir uns fokussiert haben, dürften wir uns nur auf die Hochrisikopatienten bei uns konzentrieren. Wir finden die Einschlusskriterien sehr liberal und würden uns nicht daran orientieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Witzke.

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ich glaube, bei dem Patientenkollektiv, das wir im Blick haben, die schwer Immundefizienten, spielt das Lebensalter eine untergeordnete Rolle, sondern der schwere Immundefekt und das Unvermögen, Antikörper zu bilden, spielen die hauptsächliche Rolle. Das ist der Parallelschluss, der gezogen wird, dass solche Patienten, die den Status eines Ungeimpften haben, weiterhin von einem Antikörperprodukt profitieren können. Ich glaube, die Situation der damaligen Studie hat sich fundamental geändert, muss man sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann als Kliniker bitte Herr Professor Dormann noch einmal, und dann geht die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Dormann.

Herr Prof. Dr. Dormann (AkdÄ): Dem würde ich mich anschließen. Die Situation hat sich fundamental geändert. Wir haben in der Studie $> < 70$ Jahre, dann gibt es Studien, die bei immunisierten Patienten einen Cut off von 65 Jahren gewählt haben. Dann gibt es Studien, die einen Cut off von 55 Jahren gewählt haben. Das wesentliche Element, die Kombination und die Anzahl der Komorbiditäten oder Risikofaktoren sind häufig unberücksichtigt geblieben.

Wir haben in der vorliegenden Studie im Kontrollarm vier Todesfälle gehabt und null im Sotrovimab-Arm. Wenn wir davon ausgehen, dass die BA.4- und BA.5-Variante eine massiv deutlich geringere Mortalität hat, dann stellt sich die Frage, wo dieser Zusatznutzen bleiben soll, zumal der Alterseffekt relativ ist und kein Hauptkriterium darstellt, weil wir nicht wissen,

wie der Immunstatus ist. Das haben die Kollegen schon gesagt. Ein Patient mit einem gesunden Immunstatus, der 75 Jahre alt ist, hat sicherlich einen besseren als ein 55-Jähriger mit entsprechendem Nichtansprechen. Wir haben in anderen Studien gesehen, dass die über 90-Jährigen eine geringere Sterblichkeit haben. Also stellt sich die Frage, ob wir nicht sogar drei Kategorien der langlebigen Patienten noch mitnehmen sollten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Jetzt bitte Herr Westermayer für die letzte Frage von Frau Kunz.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): In der Studie, die in einer Frühphase der Pandemie durchgeführt worden ist, haben wir als Risikofaktor das Alter ≥ 55 Jahre definiert. Das war mit ungefähr knapp 50 Prozent der Patienten in beiden Armen ausgewogen. Insgesamt 47 Prozent der Patienten hatten genau diesen Risikofaktor. Ich habe jetzt keine Auswertung vorliegen, in der das solitär betrachtet worden ist. Das heißt, die Patienten könnten auch andere Risikofaktoren gehabt haben. In der Studie war das Übergewicht mit 60 Prozent der häufigste Risikofaktor und der zweithäufigste das Alter über 55 Jahre.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Kunz, beantwortet das Ihre Fragen?

Frau Dr. Kunz: Ja, zum Teil. Leider gibt es keine Auswertung dazu, wie viele Patienten nur einen Risikofaktor, hier den Risikofaktor Alter, haben. Das habe ich mitgenommen. – Zu den Ausführungen von Herrn Witzke wollte ich ergänzen: Es ist nachvollziehbar, dass Sie sagen, dass nur die immundefizienten Patienten oder dass gerade die Patienten ab einem Alter von 55 Jahren sicherlich Risikopatienten sind. Aber genau die Patienten waren in der Studie ausgeschlossen. Deshalb hat sich die Frage gestellt: Was leiten wir aus den Ergebnissen der Studie ab, wenn Patienten 55 Jahre alt aber nicht immundefizient waren? Deshalb war die Frage gestellt worden. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Witzke, noch etwas ergänzend dazu?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Ja. – Es gibt Studien, in denen für die immundefizienten Patienten, auch die transplantierten und nephrologischen Patienten eine dramatische Wirksamkeit beschrieben ist. Ich glaube, dass die Wirksamkeit ursprünglich dort viel größer gewesen ist. Auch bei Omikron sind schwere Verläufe, gerade bei den immundefizienten Patienten, leider weiterhin vorhanden. Grundsätzlich ist Omikron als Virus nicht viel harmloser, sondern die Immunität des Großteils der Bevölkerung ist einfach besser. Deshalb sind die Verläufe ganz anders. Aber die schwer Immundefizienten, die keine Immunität aufbauen können, haben weiterhin, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden, große Probleme. Das Problem für diese Patienten ist nicht gelöst. Die bedürfen ganz klar einer Therapie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank. – Ich lese gerade aus dem Chat: Herr Professor Ludwig hat korrigiert, dass sich die Empfehlung in der WHO-Leitlinie die gegen das Arzneimittel Ronapreve bezog. – Frau Kunz, ich würde jetzt weitergehen. Frau – Mohrlang, ist es auf diese Frage bezogen, was Sie sagen wollten?

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Ja, genau. – Ich will noch einmal betonen, dass uns diese Herausforderung, ich will nicht sagen das Dilemma, wahrscheinlich alle betrifft. Ich will aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers sagen, dass wir absolut committed sind, daran interessiert sind, Daten zu generieren, randomisierte, kontrollierte In-vitro-Daten, wenn immer eine neue Virusvariante am Horizont erscheint und, ich will es noch einmal betonen, um als Brücke trotz der Limitationen unklinische Wirksamkeit abschätzen und belegen zu können, auch die genannten Real-World-Daten. Ich will auch betonen: Es kommen ständig neue Daten hinzu. Gerne stellen wir Ihnen eine Übersicht aller Real-World-Daten für Ihre Information und Kenntnisnahme zur Verfügung, die mittlerweile deutlich über die in der schriftlichen Stellungnahme von uns dargelegten drei Publikationen hinausgehen.

Das Dilemma, das Sie alle zu Recht beschreiben, dass wir gute Daten aus der COMET-ICE-Studie haben, die in der ersten Welle der Pandemie erhoben worden sind, als die

Risikopopulationen komplett anders definiert waren, steht völlig außer Frage. Darüber hinaus sind wir absolut daran interessiert, dass jeder Patient mit einem hohen Risiko in Deutschland und überall auf der Welt die Medikation erhält, die in dieser Phase die wirksamste ist. Unser Beitrag ist, Daten zu liefern, um diese Abschätzung möglich zu machen, seien es In-vitro- oder Real-World-Daten, immer wieder ergänzt durch randomisierte und kontrollierte Studiendaten. Da greife ich noch einmal die COMET-TAIL-Studie heraus, die zumindest in der Delta-Welle – auch die liegt schon länger zurück – durchgeführt wurde und vergleichbare Daten zu COMET-ICE zeigen konnte unter Einschluss von geringen Zahlen von Hochrisikopatienten und auch insbesondere schon geimpften Patienten von eins bis drei Impfungen. – Vielleicht soweit das Wichtigste.

Ich würde gern noch einmal auf die WHO-Leitlinie eingehen. Ich möchte in Fairness und Transparenz – – Das ist immer unser wichtigstes und größtes Gut. Wir teilen, was wir wissen und sind absolut klar zu dem, was wir auch nicht wissen; denn – ich nenne sie noch einmal – die große Kristallkugel, haben wir nicht. Die WHO hat zu unserem Leidwesen Sotrovimab in die strong recommendation against eingeschlossen. Wir sehen das anders als die WHO. Unbenommen nimmt die WHO eine globale und eine extrem wichtigste Stellung ein. Es steht mir überhaupt nicht zu, die WHO in irgendeiner Form zu kritisieren. Es geht am Ende des Tages immer darum, Patienten bestmöglich zu behandeln und niemanden zu gefährden. Das ist absolut unbenommen.

Ich weiß, es ist ein nicht einfaches und schwieriges Thema, auch das haben wir versucht, in der Stellungnahme darzulegen, nämlich das Thema In-vitro-Daten und Neutralisationsaktivität. Hier sehen wir, dass die WHO die vorhandenen klinischen Daten als Grundlage gelegt, aber die Entscheidung auf Basis der In-vitro-Daten gefällt hat. Wir haben gegenüber unseren In-vitro-Daten eine andere Position als die WHO.

Ich will keinen Ausflug in das komplizierte Thema von In-vitro-Essays und Vergleichbarkeit machen, tue es nur mit zwei Sätzen: Wir sehen aufgrund der dualen Wirkung beim Sotrovimab Vorteile, ergo auch in allen Untersuchungen, trotz Einschränkung der Neutralisationsaktivität, grundsätzlich keinen Wirkverlust, auch gegenüber anderen Antikörpern oder Antikörperkombinationen. Das sehen wir aufgrund unseres Ansatzes, der etwas anders ist, was das Viruseindringen in die Zelle betrifft. Darüber hinaus sehen wir als zweiten Punkt, dass wir Effektorfunktionen erhalten haben, die gleichzeitig eine Wirkung im Patienten entfalten sollten. Für beides stehen In-vitro-Daten aus Pseudo- und Lebendvirusdaten zur Verfügung, und für die Effektorfunktionen gibt es auch Untersuchungen, ja, auch die wieder in-vitro zum Beispiel aus Mausmodellen, an denen man sehen kann, dass, selbst wenn die Neutralisationsaktivitäten stark eingeschränkt sind, trotzdem eine In-vitro-Wirksamkeit gezeigt werden konnte, woraus wir ableiten, dass das mit der Effektorfunktion zu tun hat. Das Ganze mündet wieder in den Aspekt, Real-World-Daten können mithelfen und sagen, wie man es denn in die Klinik bringt. Das ist unser Commitment.

Vielleicht als Letztes: Wir haben weiterhin eine nicht eingeschränkte Zulassung durch die EMA, die absolut und völlig zu Recht ist. Wir teilen jegliche Daten immer sofort mit der EMA, dass sie entsprechend inkludiert und von Ärzten in der Fachinformation eingesehen werden können. Zu Recht weist die EMA hier auf das Thema BA.4-/BA.5-Einschränkungen in vitro hin, sagt aber gleichzeitig, die Übertragung in die Klinik ist letztlich nicht komplett beantwortet.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Mohrlang, für die Offenheit in diesem Fall. – Hier wurde intern auch noch einmal geprüft. Herr Ludwig, es steht tatsächlich strong recommendation against. Darin ist Sotrovimab erwähnt. – Jetzt habe ich noch eine Frage von Frau Holtkamp. Frau Holtkamp, Sie warten schon lange auf Ihre Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. – Kontrollierte Studien sind wichtig, aber das Virus trickst uns mit immer neuen Varianten aus, deshalb eine Rückfrage an Herrn Witzke: Erheben Sie systematisch bei Ihren Patienten, welche Variante vorliegt, auch im Hinblick auf neuere

Subvarianten, die im Moment beobachtet werden, idealerweise vor der Therapieentscheidung oder spätestens während der Behandlung?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Das wird nicht für den Individualpatienten gemacht, sondern es gibt ein Screening. Im Augenblick ist nahezu alles BA.5. Es gibt fast keine Ausnahmen. Es ist immer wieder eine kritische Phase, wenn ein neues Virus auftaucht, weil es dann Überlappungen gibt. Es ist leider in Deutschland nicht gelungen, das so schnell zu bekommen, dass man die Virusvariante hat, wenn man therapiert. Es gelingt uns hier in Essen nicht, obwohl wir eine große Virologie am Standort haben, das umzusetzen. Es muss sofort therapiert werden. Die antivirale Therapie ist umso besser wirksam, je früher man therapiert. Ich sehe nicht, dass das in Deutschland flächendeckend gelingen wird.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Holtkamp, eine Rückfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja. – Flächendeckend natürlich nicht, aber erheben Sie solche Daten?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Die werden aus einer Stichprobe von unserer Virologie erhoben, vielleicht von 10 Prozent der Patienten, sodass man im Nachgang eine Woche später für das Kollektiv weiß, welche Virusvariante kursiert. Ich weiß, dass es auch an anderen Universitätskliniken so gemacht wird, aber nicht in der Breite in Deutschland.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank. – Ergibt sich noch eine weitere Frage, Frau Holtkamp, oder ist das erledigt?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. – Es wäre interessant, irgendwann zu erfahren, ob daraus irgendwelche Rückschlüsse gezogen werden können. Wird das wissenschaftlich aufgearbeitet und veröffentlicht?

Herr Prof. Dr. Witzke (UK Essen): Im Nachgang wird das ausgewertet. Das machen viele. Aber für die Behandlung des Individualpatienten hat die Virusvariante leider keine Bedeutung, weil es zu lange dauert, bis sie bekannt wird. Aber das wird in Kohortenstudien oder so betrachtet werden. Aber wir wissen alle, das sind die Versorgungsstudien, die, glaube ich, wichtig sind, dass man sie hat. Es ist aber nicht das Gleiche wie kontrolliert, randomisierte Studien.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Jah auf der Rednerliste. Ich vermute, es ging um die WHO-Leitlinie. Ist Ihr Wortbeitrag noch relevant?

Herr Dr. Jah: Richtig, es ging um die WHO-Leitlinie. Ich wollte eine Sache korrigieren. Die Dosis für die Therapie waren immer 600 Milligramm, auch in der Studie und dass die PrEP die 300 Milligramm hatte.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Für welchen Wirkstoff? Für Evusheld?

Herr Dr. Jah: Es geht um den Kommentar von Professor Wörmann über die FDA, die die Dosis bei Evusheld gegen unterschiedliche Varianten erhöht hat. Aber die Dosiserhöhung war für die Prophylaxe und nicht für die Therapie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau. Uns war wichtig, um welchen Wirkstoff es gerade ging, zu dem Sie kommentiert haben. Das war relevant. – Frau Kunz, Sie haben noch eine Frage?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Infusionsdauer. In der Studie wurde die Infusionsdauer von einer Stunde gewählt, im Gegensatz zu der Fachinformation, in der nur 30 Minuten Infusionsdauer vorgegeben ist. Die Frage ist: Warum wurde eine längere Infusionsdauer gewählt? Die zweite Frage schließt sich daran. Im EPAR wird auf infusionsbedingte Reaktionen in einer anderen Sotrovimab-Studie hingewiesen, die ACTIV-3-TICO-Studie, die Sotrovimab in der stationären Anwendung untersucht hat. Dort gab es lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen. Wie war da die Infusionsdauer?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dazu hat sich Frau Wallisch von GSK gemeldet.

Frau Wallisch (GlaxoSmithKline): Ich möchte die Frage beantworten, wieso es diese 60 und 30 Minuten gab. Die 60 Minuten kommen aus der Zulassungsstudie COMET-ICE. Es lief gleichzeitig noch eine Studie, die BLAZE-4-Studie, da wurde Sotrovimab über 30 Minuten verabreicht. Die EMA hat diese Daten aus der BLAZE-4-Studie im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Sotrovimab berücksichtigt. Daher kommen die 30 Minuten in der Fachinfo.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Die andere Frage war, glaube ich, noch offen, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Es war noch die Frage: Im EPAR wurde die Studie ACTIV-3-TICO zur Untersuchung von Sotrovimab in der stationären Anwendung genannt. Da gab es bei zwei Patienten lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen. Da war die Frage, wie lange die Infusionsdauer in dieser Studie war.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Können Sie etwas zu der Studie sagen, Frau Mohrlang?

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Die Infusionsdauer in ACTIV-3-TICO müssten wir noch einmal nachschauen. Was ich aber betonen will, ist, dass diese Studie in einer anderen Population erfolgt ist, nämlich bei bereits schwer erkrankten hospitalisierten Patienten. Da sehe ich einen Zusammenhang, aber zu den infusionsbedingten Nebenwirkungen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht können Sie uns diese Information im Nachgang geben.

Frau Mohrlang (GlaxoSmithKline): Gerne, ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich sehe keine weiteren Fragen. Ich glaube, die Frage, die uns hier beschäftigt, ist, für welche Patienten derzeit dieses Produkt in der Versorgung infrage kommt. Interessant ist, wenn Sie Ihre randomisiert kontrollierten Studien beginnen, dass uns die Daten zur Verfügung gestellt bzw. transparent gemacht werden. – Ich bitte jetzt den pharmazeutischen Unternehmer, die Anhörung aus Ihrer Sicht zusammenzufassen.

Frau Plesnila-Frank (GlaxoSmithKline): Herzlichen Dank, dass Sie uns Gelegenheit gegeben haben, mit Ihnen so aktiv zu diskutieren. Ich möchte nicht ausführlich zusammenfassen. Es sind sehr interessante Aspekte besprochen worden. Die nähere Beschreibung, welche Patienten heute die Patienten sind, die einen Antikörper bekommen sollen, wurde sehr einheitlich gesehen. Welche Patienten sind für die Antikörper-Therapie geeignet? Die Rolle des Alters wurde diskutiert und gegen Ende, was eine frühe Therapie für Patienten bedeutet. Es wurde an mehreren Stellen erwähnt, dass wir in einer dynamischen Situation sind. Ich glaube, dem stimmen wir hier alle zu. Da gibt es keinen Widerspruch. Worauf wir heute schauen, ist sicherlich nicht das, worauf wir morgen in Bezug auf die Virus-Mutationen schauen werden.

Ich möchte eine etwas kontroverse Sache aufgreifen: An eins, zwei Stellen wurde gesagt, in der heutigen Situation kann man nur sagen, der Zusatznutzen von Sotrovimab wäre nicht belegt. Das sehen wir sicherlich anders, weil diese Evidenz nicht vorliegt, dass man von keinem Zusatznutzen spricht. Es gibt keine klinische Evidenz, dass dem so sei, sondern was wir wissen, ist, dass wir nicht wissen, wie groß die Wirksamkeit derzeit in der jetzigen Situation ist. Das möchte ich gern noch einmal festhalten. Die klinische Evidenz, die vorliegt, ist eine Studie, die aus einer anderen Phase stammt. Aber das ist die kontrollierte Studie, die vorliegt.

Abschließend ist mir gerade in den Sinn gekommen, und ich möchte Professor Drosten zitieren, der vor zwei Wochen in der „Süddeutschen“ gesagt hat: „Die Evidenz von heute, die hat man leider nicht, die entsteht gerade erst“. Ich glaube, dass ist ein schönes Abschlusswort für die heutige Anhörung. – Danke schön.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Die gilt natürlich auch für alle anderen Sachen. Nichtsdestotrotz hat sich die Dynamik der Pandemie ein wenig auch auf unsere Anhörung übertragen. Ich danke allen für die aktive Teilnahme und den Input, der hier

beigetragen worden ist. Wir werden das alles prüfen, abwägen, und in einigen Wochen werden Sie den Beschluss sehen. Ich wünsche allen noch einen schönen Tag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:07 Uhr