

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Tixagevimab Cilgavimab (D-881)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 20. Februar 2023

von 16:30 Uhr bis 17:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Dr. Büchner

Frau Terzieva

Herr Dr. Jah

Herr Dang

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Herr Dykukha

Frau Dach

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Herr Dr. Urban

Frau Höhne

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)**:

Frau Mohrlang

Frau Wallisch

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)**:

Herr PD Dr. Bickel

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 16:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Es ist wieder Anhörungstag. Wir beschäftigen uns jetzt mit Tixagevimab Cilgavimab, COVID-19-Behandlung, um eine ganz saloppe Kurzfassung zu verwenden: Es geht um ein neues Anwendungsgebiet. Das erste Anwendungsgebiet, nämlich die PrEP, ist bisher in Ermangelung einer dauerhaften Erstattungsregelung noch nicht dossierpflichtig. Es geht jetzt um die Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht.

Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die sich darauf beziehende Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Januar 2023. Wir werden uns natürlich heute auch wieder mit der Virusvariantenproblematik zu beschäftigen haben, aber nichtsdestotrotz haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer bekommen – das ist AstraZeneca –, zum anderen von der dagnä, also der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V., und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Als weitere pharmazeutische Unternehmen haben GlaxoSmithKline, MSD und Pfizer Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Büchner, Frau Terzieva, Herr Dr. Jah und Herr Dang zugeschaltet, außerdem Herr Dr. Bickel für die dagnä, Herr Bussilliat für den vfa, Herr Dykukha und Frau Dach für MSD und Frau Höhne für Pfizer – bei Herrn Dr. Urban vermerken wir ein Fragezeichen – sowie Frau Mohrlang und Frau Wallisch für Glaxo. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, und dann werden wir bei Bedarf in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Frau Büchner, ich nehme an, Sie machen das?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau, ich mache das.

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

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrtes Gremium! Wir nehmen natürlich gerne die Möglichkeit wahr, heute noch einmal Stellung zu nehmen. Ich bin heute hier mit den Kollegen Herrn Dr. Jah und Frau Terzieva aus der Medizin, und Herr Dang und ich selbst sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte tatsächlich nur kurz auf drei Punkte eingehen, einmal kurz etwas zum therapeutischen Umfeld sagen, dann kurz etwas zur Zulassungsstudie Tixagevimab Cilgavimab und der Berücksichtigung von Endpunkten in der Bewertung sagen und schließlich auf die Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu sprechen kommen.

Das Indikationsgebiet wiederhole ich jetzt nicht; Herr Professor Hecken, Sie haben das vollumfänglich dargelegt. Das zweite Indikationsgebiet ist, wie Sie auch gesagt haben, seit März 2022 in der PrEP zugelassen, hier zwar von der STIKO empfohlen für einige vulnerable Patientengruppen, aber nach wie vor nicht in einer geregelten langfristigen Erstattung.

Wenn wir uns den klinischen Stellenwert von Tixagevimab Cilgavimab anschauen, dann sehen wir nach wie vor eine Neutralisationsaktivität gegen diverse SARS-CoV2-Varianten. Aktuell liegt die Wirksamkeit gemäß der RKI-Datenbank „Variant of Concern“ bei ungefähr 25 Prozent. Es ist extrem schwierig, hier vorherzusagen, wie sich das zukünftig entwickeln wird, was die Virusvarianten angeht, und damit natürlich auch, was die Neutralisationsaktivität und die entsprechende Wirksamkeit von Evusheld angeht. Das ist ganz schwer vorherzusehen. Das kann abnehmen, das kann aber auch wieder zunehmen. Wir haben das in der Vergangenheit schon gesehen, als beispielsweise die BA.1.1-Variante durch die BA.2-Variante abgelöst wurde.

Gegen die BA.1.1 lag keine hinreichende Wirksamkeit vor, wohingegen die BA.2-Variante dann wieder durch Evusheld neutralisiert werden konnte.

Natürlich ist es für die Versorgungsrealität von höchster Relevanz, wo hier Neutralisationsaktivität vorliegt und wo nicht; gleichwohl ist es schwer vorhersehbar. In der Nutzenbewertung geht es im Wesentlichen um die Wirksamkeit gegen diejenigen Varianten, wo eben eine Neutralisationsaktivität vorliegt. Hier haben wir mit der TACKLE-Studie eine entsprechende Evidenz vorgelegt, mit der sich die Nutzenbewertung beschäftigt.

Wenn wir uns diese TACKLE-Studie angucken, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit über 800 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, dann sehen wir, dass die Studie statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei zahlreichen wichtigen Endpunkten zeigt. Ganz besonders möchte ich hier drei dieser Endpunkte hervorheben, und zwar ist das erstens die Senkung des Risikos für die Entwicklung von schwerer COVID-19. Hier zeigt sich eine relative Risikoreduktion von 56 Prozent. Zweitens senkt Tixagevimab Cilgavimab das Risiko für eine Hospitalisierung wegen COVID-19 mit einer relativen Risikoreduktion von 57 Prozent, und drittens wird die Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache signifikant gesenkt, und zwar um 49 Prozent. Damit zeigt sich hier eine deutliche, bisher nicht erreichte Verbesserung gegenüber der zVT. Das hat auch das IQWiG in seiner Bewertung festgestellt, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für die erwachsenen Patientinnen und Patienten abgeleitet hat, basierend vornehmlich auf dem Endpunkt „Schwere COVID-19“.

Das IQWiG hat dabei in seiner Bewertung einige Endpunkte nicht berücksichtigt, was aus unserer Sicht nicht sachgemäß ist. So ist die schwere COVID-19 in der TACKLE-Studie primär über die Schwere einer Pneumonie operationalisiert, genauer gesagt, als Pneumonie und/oder Hypoxämie und/oder mindestens Hospitalisierung mit Sauerstoffgabe. Hier sehen wir auch in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen; aber wir sehen eben auch den Zusatznutzen bei den Hospitalisierungen. Die Patientenrelevanz der Hospitalisierung jeglicher Art hat der G-BA bereits in seiner Bewertung von Sotrovimab bestätigt, worin der Endpunkt „Hospitalisierung jeglicher Art“ in der Nutzenbewertung auch als patientenrelevant herangezogen wurde.

Des Weiteren sehen wir auch für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ einen Zusatznutzen. Hier sehen wir, basierend auf dem Konfidenzintervall, sogar einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser Endpunkt grenzt sich von dem Endpunkt der schweren COVID-19 noch einmal im Wesentlichen dadurch ab, dass hier auch Patientinnen und Patienten ohne Pneumonien und/oder Sauerstoffgabe eingeschlossen waren, was auch noch einmal ein anderes Erkenntnisinteresse bedient. Gleichzeitig sehen wir bei diesen Wirksamkeitsendpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den UEs. Das heißt, wir sehen hier eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffkombination.

Der vom IQWiG festgestellte beträchtliche Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf die erwachsenen Patientinnen und Patienten. Wir sehen allerdings in der Gesamtschau sowohl für die Erwachsenen als auch für die Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht aufgrund einer Neutralisationsaktivität wie bei den Erwachsenen gleichermaßen einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil wir bei den Jugendlichen von vergleichbaren pharmakokinetischen Eigenschaften von Tixagevimab Cilgavimab ausgehen können, was wir in den die Zulassung begründenden Populationspharmakokinetik-Modellen bzw. in Simulationen sehen. Zudem sehen wir das jetzt auch erstmals in den klinischen Daten, die wir auch mit der Stellungnahme nachgereicht haben, wobei in der TRUST-Studie für die Präexpositionsprophylaxe die gleiche 600-mg-Dosierung verwendet wurde, sodass wir hier von einem Evidenztransfer ausgehen können, der dann auch einen Zusatznutzen für die Jugendlichen bestätigt.

Im letzten Punkt möchte ich noch einmal auf die GKV-Zielpopulation eingehen. Hier haben wir tatsächlich eine sehr breite Spanne angegeben, nämlich ungefähr 218.000 bis circa

9,8 Millionen Patienten. Das ist eine sehr breite Spanne. Wir glauben aber, dass es angezeigt ist, hier eine so große Spanne festzulegen, einfach basierend auf der extrem großen Unsicherheit, wenn wir nach vorne schauen und uns die mögliche Entwicklung angucken.

Ich möchte nochmals unterstreichen, dass wir hier nicht davon ausgehen, dass 9,8 Millionen Patientinnen und Patienten mit Evusheld behandelt werden; vielmehr geht es um die maximal mögliche Zielpopulation, wie der G-BA sie hier abfragt, nämlich um Patientinnen und Patienten, die möglicherweise für eine Therapie infrage kommen. Das ist also eine sehr theoretische Größenordnung. Als Untergrenze haben wir hierbei die Zahl aus dem G-BA-Beschluss zu Remdesivir zugrunde gelegt. Die Obergrenze haben wir basierend auf den faktischen Infektionszahlen in den der Dossiereinreichung vorangegangenen 52 Wochen berechnet.

Natürlich hat uns darüber hinaus für diese breite Spanne gelehrt, dass einfach die Perspektive so unsicher ist. Wir sehen, dass sich etwa alle drei bis sechs Wochen neue Virusvarianten durchsetzen, hinsichtlich derer extrem schwierig zu antizipieren ist, wie sie sich entwickeln, auch was das Infektionsgeschehen angeht. Genauso unvorhersehbar sind aber auch die Wirksamkeit von bestehenden Therapieoptionen, die Wirksamkeit von Immunisierung durch vorherige Infektionen oder auch Impfungen gegen neue Virusvarianten.

Wir sehen, dass mittlerweile die meisten Bevölkerungsschutzmaßnahmen aufgehoben worden sind – Maskenpflicht, Isolationspflicht usw. –, wobei auch schwer zu bewerten ist, wie sich dies weiter auf die Infektionslage auswirken wird, sodass wir diese breite Spanne als an dieser Stelle sinnvoll und sachgemäß erachten. Wie schwierig die Abschätzung ist, das sieht man vielleicht auch an dem Verfahren zu Remdesivir. Hierbei wurden die Infektionszahlen auf circa 4,8 Millionen Infektionen in 2022 geschätzt, und tatsächlich waren es am Ende über 30 Millionen Infektionen. Das zeigt vielleicht auch, wie unheimlich breit diese Spanne sein kann, abhängig davon, wohin die Entwicklung geht.

Zusammenfassend kann man also sagen: Wir haben mit Tixagevimab/Cilgavimab eine potenziell wichtige weitere Option innerhalb des Arsenal der zugelassenen und verfügbaren COVID-19-Therapien, gerade auch perspektivisch mit dem Blick auf möglicherweise neue und andere Virusvarianten. Wir zeigen mit dieser Wirkstoffkombination deutliche Vorteile in Bezug auf schwere COVID-19, Hospitalisierung wegen COVID-19 und Hospitalisierung jeglicher Ursache, und dies verknüpft mit einem sehr guten Sicherheitsprofil. Das IQWiG sieht hier einen beträchtlichen Zusatznutzen für die erwachsenen Patientinnen und Patienten. Wir sehen diesen beträchtlichen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet einschließlich der Jugendlichen. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Dr. Bickel; sie betrifft natürlich die Zielpopulation und die Virusvariantenproblematik, die wir ja hinlänglich diskutiert haben. – Sie haben gerade Ihre Sichtweise, was Patientengruppen angeht, dargestellt, Frau Büchner.

Herr Bickel, in der Bewertung der Fachgruppe COVRIIN wird die Wirksamkeit des jetzt hier zur Bewertung anstehenden Wirkstoffs bei den in Deutschland derzeit zirkulierenden Omikron-Varianten als entweder nicht vorhanden oder deutlich reduziert angegeben. Vor diesem Hintergrund frage ich: Bei welchen Patientinnen und Patienten halten Sie das Medikament in Betracht der aktuellen Pandemiesituation unter Berücksichtigung der derzeitigen Variantenv Verbreitung für angezeigt? Frau Büchner hat eben gesagt: Was in Zukunft passiert, weiß keiner; was in der Vergangenheit war, das wissen wir. – Das ist der erste Teil der Frage.

Zweiter Teil, womit wir uns in anderem Behufe auch schon auseinandergesetzt haben: Sehen Sie das, was Frau Büchner vorgetragen hat – Evidenztransfer, schwerer als 40 kg, ab 12 Jahren – als praktikabel und vertretbar an, um hier einen Evidenztransfer vorzunehmen, den wir so in der Vergangenheit nicht als möglich angesehen haben und den das IQWiG auch sehr differenziert betrachtet?

Herr PD Dr. Bickel (dagnä): Vielen Dank, dass ich an der Anhörung teilnehmen darf. – Das Medikament spielt aktuell keine große Rolle. Das ist so, und das liegt natürlich an den Varianten, sodass es jetzt zur Frühtherapie, wenn überhaupt, dann nur in verzweifelten Fällen eingesetzt wird, also in den Fällen, in denen man maximal Effekt haben will, und das ist erfreulicherweise nun wirklich äußerst selten.

Wir hatten auch Gespräche mit den Kollegen, denn das betrifft uns Ambulante nicht; da muss ich auf die Meinung von in Kliniken tätigen Kollegen verweisen. Sie haben zum Beispiel Folgendes erwähnt: Bei Lungentransplantierten, bei denen man trotz Impfung, trotz vielleicht sogar messbarem Spiegel wirklich versucht, eine maximale Therapie zu erreichen, weil es immer noch recht viele komplikationsträchtige Verläufe gibt, wird es nach wie vor wohl eingesetzt. Aber das sind so ziemlich alle der wenigen Einsätze, die es gibt.

Das ist bei früheren G-BA-Anhörungen, an denen ich nicht teilgenommen, von denen ich das aber gehört habe, in Bezug auf Sotrovimab auch diskutiert worden. Bei Sotrovimab ist ein ähnlicher Effekt zu sehen, dass es eigentlich virologisch gar nicht wirksam ist, aber ein gewisser Vorteil trotzdem vorhanden zu sein scheint. Das ist auch gut vorstellbar: Wir setzen auch in anderen Bereichen der Infektiologie Medikamente ein, die nur intermediär oder zum Teil auch leicht resistent getestet sind, und können damit auch Therapieerfolge erzielen, bei der Tuberkulose zum Beispiel. Also, unter diesem Aspekt spielt es aktuell kaum eine Rolle, nur in seltenen, wirklich verzweifelten Fällen. Wie sich die Population weiter entwickelt, werden wir sehen. Für die verzweifelten Fälle ist es auf jeden Fall ein interessantes Tool. Das sind sehr wenige Fälle.

In Bezug auf den Wissenstransfer auf die anderen Populationen kann man nur spekulieren. Aber ich sehe darin von der Theorie her eigentlich wenig Problem, denn ich wüsste nicht, warum es da eine Abhängigkeit im Körpergewicht geben sollte, die so ausschlaggebend anders ist. Das kann ich mir nicht vorstellen. Aber das ist rein spekulativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel von der KBV fragt wahrscheinlich Herrn Bickel.

Frau Bickel: Nein, ich wollte eigentlich den pharmazeutischen Unternehmer fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Dann fragen Sie!

Frau Bickel: Weil Sie sagen, Sie würden einen Evidenztransfer machen, bzw. ihn auch postuliert haben, stelle ich noch einmal die Frage: Gibt es denn überhaupt Daten von Patienten, also von Jugendlichen, die behandelt wurden? Wenn ich Frau Büchner gerade richtig verstanden habe, waren das nur Daten von Patienten, die eine Präexposition prophylaxe bekommen haben. Was ist mit den Daten von den Jugendlichen, die als Patienten behandelt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Büchner.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Ich übernehme die Frage.

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

Frau Terzieva (AstraZeneca): Gerade läuft die Studie TRUST; das ist eine Single-Arm-Studie, eine unkontrollierte Studie. Der Einschluss der Patienten, die therapiert wurden, erfolgte im Dezember, sodass wir Daten erwarten, die jedoch noch nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Terzieva. – Frau Bickel, Nachfrage? – Okay. – Dann Frau Hager, GKV-SV.

Frau Hager: Wir haben eine Frage zu den Therapieeffekten, die beim kombinierten Endpunkt zu sehen sind, der aus den Endpunkten „schwere COVID-19“ und „Tod jeglicher Ursache“ besteht. Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass diese Therapieeffekte im Grunde nur auf die lateinamerikanische Studienpopulation zurückzuführen sind und sich da bei der europäischen Studienpopulation gar kein Therapieeffekt gezeigt hat. Wir sind etwas verwundert, dass das in den Daten, die für die Nutzenbewertung eingereicht wurden, nicht zu sehen ist, und würden gerne noch einmal die Einschätzung des pU dazu hören, worauf diese Diskrepanz

zurückzuführen ist; möglicherweise kann auch das IQWiG dazu ausführen. Das findet sich im EPAR auf der Seite 87.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit dem pU an.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Wir sehen, dass es im EPAR diskutiert worden ist, dass Unterschiede gesehen worden sind. Jedoch hat die EMA eine Zulassung für die ganze Population ausgesprochen; darin schließt sie auch Europa ein. In den Daten, die wir mit der Studie TACKLE abgegeben haben, sehen wir in der Subgruppenanalyse OS Europa, dass es keine signifikanten Unterschiede und keine Effektmodifikationen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte die Vertreterin des IQWiG ergänzen, weil Frau Hager auch das IQWiG angesprochen hat? – Frau Nink, Sie schütteln mit dem Kopf.

Frau Nink: Ich möchte dazu jetzt nichts ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Hager.

Frau Hager: Ich will gerne noch einmal einhaken. Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass eine mögliche Erklärung dafür, dass da eben nichts zu sehen ist, sein kann, dass es eventuell an einem regionalen Unterschied in der Patientenversorgung oder der Patientenbehandlung liegen kann. Das haben Sie im Dossier, wenn ich das richtig gesehen habe – das könnten Sie möglicherweise noch mal ausführen –, bei der Frage, inwiefern die Studienergebnisse auf den europäischen Kontext zu übertragen sind, nicht diskutiert. Was führt Sie denn dazu, zu diesem Schluss zu kommen, dass das an der Stelle für den europäischen Kontext nicht relevant ist?

Frau Terzieva (AstraZeneca): Da wir über die Subgruppen keine Effektmodifikationen gesehen haben, sind wir zu dem Schluss gekommen, dass da kein Unterschied besteht. Deswegen ist auch unser Rückschluss, dass die Ergebnisse vollkommen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Vielen Dank. Damit wäre meine Frage beantwortet.

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

Frau Hager: Wir haben noch eine Frage zu der vorgelegten Teilpopulation. Sie brechen bei den von Ihnen vorgelegten Analysen im Grunde mit dem Intention-to-treat-Prinzip, weil Sie einen Teil der randomisierten Studienteilnehmer in die Analysen nicht einschließen, und zwar diejenigen, die zu Studienbeginn zur Isolierung hospitalisiert wurden. Allerdings schließen Sie weiterhin Patienten ein, die nur ein geringes Risiko für einen schweren Verlauf haben und somit von der Zulassung nicht umfasst sind. Diejenigen Patienten, die zu Beginn hospitalisiert wurden, sind von der Zulassung umfasst. Da stellt sich uns die Frage, was der Hintergrund für dieses Vorgehen ist. Denn wenn schon das ITT-Prinzip nicht angewandt wird, warum sollte dann nicht zumindest die Zulassung berücksichtigt werden, indem die hospitalisierten Patienten in die Analyse eingeschlossen und diejenigen mit einem geringen Risiko ausgeschlossen werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Diese Population wurde ja auch schon in den CSC für die Analysen vordefiniert; das ist die Endfassung mFAS. Da wurden Patienten, die die Medikation über sieben Tage bekommen haben, und ebenso Patienten, die hospitalisiert wurden, wenn auch nur aus Isolationsgründen, ausgeschlossen. Das ist tatsächlich in Europa bzw. in Deutschland nicht vorgekommen, aber in anderen Ländern. Um den Endpunkt der Hospitalisierungen nicht zu verzerren, haben wir dieses Vorgehen gewählt. Nichtsdestotrotz wurden für die mFAS-Population alle Analysen mit dem Dossier abgegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, Nachfrage?

Frau Hager: Keine Nachfrage, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Im Vergleich zu den anderen bewerteten Antikörpern wie Sotrovimab oder eben auch Ronapreve – dort zeigt sich zumindest auch bei der Gesamtmortalität ein Effekt, der sich hier nicht gezeigt hat – würde uns interessieren: Gibt es aus Ihrer Sicht hierfür eine Erklärung?

Frau Terzieva (AstraZeneca): Die Studiendaten sind so, wie die Studiendaten sind. Da sehen wir tatsächlich keine Vorteile bei Mortalität. Wir haben insgesamt sehr wenige Ereignisse. Nichtsdestotrotz zeigen wir in anderen Punkten signifikante Vorteile, wie Frau Büchner vorhin ausgeführt hat. Es gibt keine Studien zu direkten Vergleichen zwischen Antikörpern, sodass dies einfach alles nur Vermutungen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Bickel.

Herr PD Dr. Bickel (dagnä): Ich glaube, die Frage ist äußerst schwierig zu beantworten. Letztlich müsste man sich wahrscheinlich die Zeitabfolge und vor allem auch den Aspekt angucken, wo welcher Subtyp in welchem Moment der Studie dominant war. Ich glaube, dass das am ehesten den Unterschied ausmacht. Dass es dort wirklich einen großen Unterschied im Wirkprinzip gibt, halte ich für unwahrscheinlich. Ich denke eher, dass der zeitliche Faktor da die Verzerrung bedingt hat, und wir alle wissen ja, dass die Varianten weniger pathogen wirken usw.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal die Bitte um eine Einschätzung an den pU und vielleicht auch an Herrn Dr. Bickel. Das Präparat hier wird ja intramuskulär gegeben, während die anderen intravenös gegeben wurden. Kann das einen Unterschied in den Ergebnissen ausmachen, ist da aus Ihrer Sicht irgendetwas zu erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Bickel hat sich als Erster gemeldet.

Herr PD Dr. Bickel (dagnä): Nein, ich glaube nicht, dass das einen großen Unterschied macht, weil der Antikörperspiegel rasch anflutet. Das ist, glaube ich, nicht das Problem, im Gegenteil: Es ist sogar außerordentlich attraktiv an der Substanz, dass sie intramuskulär gegeben werden kann. Es ist attraktiver für die leicht Erkrankten, muss man auch sagen, weil natürlich bei einem schwerer Erkrankten – was ja in der Studie gar nicht das Thema war; ich will es nur trotzdem sicherheitshalber erwähnen – die intramuskuläre Gabe schwierig ist, weil Sie ein anderes Verteilungsmuster haben: Wassereinlagerung, Resorptionsprobleme. Dieses Problem haben Sie aber bei den leichter Erkrankten, die in dieser Studie eingeschlossen wurden und für die wir es ambulant natürlich dann auch geben würden, nicht.

Nein, ich glaube nicht, dass das einen Unterschied macht. Wenn man das mit der Hepatitis-B-Antikörperprophylaxe vergleicht, so gibt es da auch die Möglichkeit, es intravenös zu geben, und es gibt die Möglichkeit, es intramuskulär zu geben, je nachdem, was Sie geben. Da ist mir auch nicht bekannt, dass es da relevante Unterschiede gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat der pU eine Meinung dazu?

Frau Terzieva (AstraZeneca): Es gibt keinen direkten Vergleich, der beide Applikationsformen vergleicht. Deswegen können wir nur mutmaßen, ob es daran liegen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel? – Okay, wir nehmen es, wie es ist. – Weitere Fragen? – Frau Hager, GKV.

Frau Hager: Das ist eine Frage an den pU: In der Studie bestand die Möglichkeit, dass auf Wunsch 30 Tage nach Erhalt der Studienmedikation eine COVID-19-Impfung durchführen zu lassen. Wenn sich die Studienteilnehmer dafür entschieden haben, wurde die Verblindung aufgehoben; trotzdem verblieben die Patientinnen und Patienten nach Erhalt der Impfung

weiter in der Studie. Können Sie uns sagen, wie viele Patienten dies betroffen hat? In wie vielen Fällen wurden eine Entblindung und eine Impfung durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Terzieva.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Bis Tag 29 haben insgesamt 12 Patienten eine Impfung bekommen – das sind 3 in dem Evusheld-Arm und 9 im Placeboarm –, und bis zu Tag 169 wurden das 223 Patienten; es waren 107 im Evusheld-Arm und 116 im Placeboarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klare Antwort, Frau Hager. Weitere Frage?

Frau Hager: Ja, ich habe noch eine Rückfrage. Könnten Sie das vielleicht kurz einordnen? Die Zahlen sagen mir gerade nichts im Hinblick auf die Gesamtpopulation. Die Entblindung und die Impfung haben ja insbesondere einen Einfluss auf die Endpunkte, die nach Tag 30 erhoben wurden; das betrifft die Gesamtmortalität und die Hospitalisierungsrate, die auch zu Tag 169 erhoben wurde. Wie schätzen Sie den verzerrenden Effekt ein? Das hängt wahrscheinlich auch davon ab, wie hoch diese Anteile sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Terzieva.

Frau Terzieva (AstraZeneca): Wir haben insgesamt an Tag 29 noch 410 Patienten in dem Evusheld-Arm und 490 Patienten in dem Placeboarm – das ist Tag 29, darauf sind die Analysen gelaufen –, und bei Tag 169 haben wir noch 399 Patienten in dem Evusheld-Arm und 407 Patienten in dem Placeboarm. Insgesamt können wir behaupten, dass die Ergebnisse nicht davon verzerrt sind, da man nicht in eine akute Erkrankung impft. Deswegen gehen wir davon aus, dass Patienten, wenn sie hospitalisiert wurden und noch krank waren, diese Impfung nicht bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, Nachfrage, oder okay so?

Frau Hager: Vielen Dank, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, IQWiG.

Frau Nink: Ich habe noch eine Frage zu den Endpunkten, weil Sie beschrieben haben, dass Sie bei der Operationalisierung der schweren COVID-Erkrankung auch die Hospitalisierung sehen. Wir haben die Hospitalisierung bereits in einigen Bewertungen als Operationalisierung für eine schwere COVID-Erkrankung herangezogen. Aber hier war die Situation ja so, dass die schwere COVID-Erkrankung präspezifiziert etwas anders operationalisiert war, über bestimmte Atemsymptomatik wie auch Hospitalisierung in einem höheren Schweregrad, so wie Sie es vorhin auch beschrieben haben. Unser Eindruck war – beide Analysen bilden schwere COVID ab; wir haben jetzt primär diejenige herangezogen, die für die schwere COVID präspezifiziert war und die adäquat war –, dass sie letztlich die gleichen Patientinnen und Patienten abdecken. Haben Sie Zahlen dazu, wie stark das in den beiden Operationalisierungen für eine schwere COVID überlappt?

Herr Dang (AstraZeneca): Zunächst einmal denken wir natürlich, dass die Hospitalisierungsendpunkte, also „Hospitalisierung wegen COVID-19“ und „Hospitalisierung jeglicher Ursache“, zusätzlich neben dem Endpunkt „Schwere COVID-19“ zur Nutzenbewertung heranzuziehen sind. Ich kann Ihnen einmal die Zahlen in den beiden Gruppen oder in den drei Gruppen sagen: Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schwerer COVID-19 über 28 Tage lag im Tixagevimab-Cilgavimab-Arm bei 16 von 410, im Placeboarm bei 37 von 419, der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund COVID-19 über 168 Tage lag bei 17 im Tixagevimab-Cilgavimab-Arm und 40 im Placebo- bzw. SOC-Arm, Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung über 28 Tage im Tixa-Cilga-Arm 22, im Placeboarm 44, und Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung über 168 Tage bei 28 innerhalb des Tixa-Cilga-Arms und bei Placebo plus SOC bei 48.

Wir sehen also schon gewisse Unterschiede, die wir auf die unterschiedliche Operationalisierung zurückführen, die wir auch in der Stellungnahme ausgeführt haben, und denken, dass diese ebenfalls zur Nutzenbewertung heranzuziehen sind. Im Speziellen die „Hospitalisierung jeglicher Ursache“ wurde vom G-BA im Verfahren zu Sotrovimab zusätzlich zur Entwicklung schwerer und/oder kritischer respiratorischer COVID-19 in der Nutzenbewertung herangezogen. Dieses Vorgehen sehen wir auch in unserem Verfahren als angezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Ich weiß nicht, ob ich meine Frage richtig formuliert habe. Die Zahlen, die Sie gerade referiert haben, haben wir auch in der Dossierbewertung abgebildet. Meine Frage war, inwieweit das eigentlich die gleichen sind. Also, die Ergebnisse, die man da sieht, sind ja hochgradig konsistent. Das sind mehr oder weniger die gleichen Patientenzahlen. Es ist zu vermuten, dass es auch die gleichen Patienten sind. Deswegen ist meine Frage, inwieweit das überlappt, es also jeweils die gleichen Patientinnen und Patienten sind, die sowohl eine schwere COVID-19 nach Ihrer präspezifizierten Operationalisierung als dann auch eine schwere COVID-19, operationalisiert über eine Hospitalisierung, haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dang.

Herr Dang (AstraZeneca): Wir haben jetzt nicht die genauen Zahlen; die können wir bei Bedarf gern noch nachliefern. Jedenfalls sehen wir unter anderem einen Unterschied auch dadurch, dass wir beispielsweise in der „Hospitalisierung wegen COVID-19“ durch die veränderten, die verschiedenen Effekte einen erheblichen Zusatznutzen ableiten, für „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“ einen beträchtlichen und für die „Schwere COVID-19“ ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es gibt Unterschiede in den Zahlen der Patientinnen und Patienten, die sich aus der unterschiedlichen Operationalisierung herleiten. Es zeigt also auch einen informativen Mehrwert, den diese Endpunkte zusätzlich liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink noch einmal.

Frau Nink: Sie beschreiben halt, das ist was anderes; es wäre irgendwie schön, wenn man das an den Patientenzahlen auch gesehen hätte. Aber ich nehme das jetzt so hin. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Das sehe ich im Augenblick nicht; nein. – Dann hätten Sie noch mal die Möglichkeit, Frau Büchner oder jemand anderes vom pharmazeutischen Unternehmer, ein kleines Fazit zu ziehen; anschließend könnten wir die Anhörung beenden.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich habe dem eigentlich nichts mehr hinzuzufügen. Ich danke an dieser Stelle für den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Danke an Herrn Bickel, der uns als klinischer Experte zur Verfügung gestanden hat. Danke an Sie, Frau Büchner, und Ihr Team, die Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt selbstverständlich zu diskutieren haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und wünsche allen eine gute Besserung. Ich habe bei vielen Taschentücher und Hustenreiz aller Art gesehen, unter dem ich jetzt auch schon seit drei Wochen leide und den ich einfach nicht aus den Knochen bekomme. Vor diesem Hintergrund hoffen wir alle auf schnelle Genesung, die ich Ihnen auch wünsche.

Schluss der Anhörung: 17.09 Uhr