

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Remdesivir (D-879 + D-887)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 20. Februar 2023

von 15:32 Uhr bis 15:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH (Gilead):**

Frau Dransfeld

Frau Hogger

Frau Pettinger

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

Frau Dr. Domrös-Zoungrana

Frau Genet

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

Frau Plesnila-Frank

Frau Wallisch

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

Frau Terzieva

Herr Dang

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 15:32 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir haben im Augenblick zwei Dossiers, die wir hier zusammen beraten, zum einen D-879, Remdesivir, COVID-19, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Kinder zwischen vier Wochen und unter 12 Jahren, und zum anderen das Dossier D-887, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Patienten unter 18 Jahren \geq 40 kg. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 11. Januar und vom 12. Januar 2023. Dazu haben der betroffene pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences und als weitere pharmazeutische Unternehmer Pfizer, GlaxoSmithKline und AstraZeneca Stellung genommen, zudem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Es gab keine Kliniker, die eine Stellungnahme abgegeben haben.

Ich muss ganz flott die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Zugeschaltet sind Frau Dransfeld, Frau Hogger und Frau Pettinger von Gilead, für den vfa Herr Bussilliat, außerdem für Pfizer Pharma Frau Dr. Domrös-Zougrana und Frau Genet, für Glaxo Frau Plesnila-Frank und Frau Wallisch sowie Frau Terzieva und Herr Dang von Astra. Damit haben wir alle.

Dann gebe ich – ich nehme an, Sie machen das, Frau Dransfeld – dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. Die Probleme sind ja bekannt: Wie sieht es aus mit der Übertragbarkeit von Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf Kinder- und Jugendlichenpopulationen. Danach werden wir in eine wahrscheinlich relativ kurze Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Frau Dransfeld, ich sehe Sie nicken; dann dürfen Sie beginnen.

Frau Dransfeld (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ganz herzlichen Dank für die einleitenden Worte. Zunächst darf ich uns wie immer ganz kurz vorstellen. Frau Susanne Pettinger ist in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung bei Gilead für den Bereich COVID-19 verantwortlich. Frau Sarah Hogger ist Biostatistikerin und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Sabine Dransfeld; ich bin in der Abteilung Market Access bei Gilead Sciences für die Bereiche HIV und Lebererkrankungen und für das Remdesivir verantwortlich.

Wir sprechen heute nun tatsächlich bereits zum dritten Mal über die Substanz Remdesivir. Die Erläuterung zum Wirkmechanismus kann ich an der Stelle tatsächlich sehr kurz halten; er ist aber dennoch wichtig: Remdesivir verhindert direkte Virusreplikation über die Hemmung der viralen Polymerase. Diese Struktur ist in ihrer Sequenz sehr stabil und hat sich auch im Verlauf der viralen Evolution im Grunde überhaupt nicht verändert. Das heißt, die Wirksamkeit von Remdesivir – und das ist das Wichtige daran – ist variantenunabhängig.

Bei frühem Einsatz verbessert Remdesivir nicht nur die Akutsymptomatik von COVID-19, sondern verhindert nachweislich auch die Progression in schwere Verläufe mit erhöhter Mortalität. Entsprechend hat der G-BA in den beiden vorherigen Verfahren zu Remdesivir jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben, zum einen für die sauerstoffpflichtigen Erwachsenen mit Low-Flow-Sauerstoff zu Baseline und zum anderen für die Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben.

Die anfänglich bedingt erteilte Zulassung von Remdesivir wurde im August letzten Jahres in eine reguläre Zulassung umgewandelt; im September ist dann die pädiatrische Zulassungserweiterung auf die beiden Populationen erfolgt, über die wir hier heute sprechen. In der sauerstoffpflichtigen Population wurde die Zulassung auf pädiatrische Patienten im Alter von 4 Wochen bis zu 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg erweitert. Wie bei den pädiatrischen Zulassungserweiterungen üblich, basiert diese Zulassung auf einer ein-armigen Studie, nämlich der Phase-II/III-Studie GS5823, in die insgesamt 53 hospitalisierte

Patienten eingeschlossen wurden, davon allerdings nur 20 in der hier relevanten Population. Die Daten aus der Studie haben wir dann auch mit dem Dossier vollumfänglich vorgelegt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich in der pädiatrischen Population das sehr gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil bestätigt, das wir bereits bei den erwachsenen Patienten gesehen haben. In den nicht sauerstoffpflichtigen Populationen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf wurde die Zulassung auf pädiatrische Patienten unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erweitert, ohne jeglichen weiteren Alters-Cut. Dieser Zulassung liegt die Phase-III-Studie GS9012 zugrunde, über die wir im letzten Verfahren schon ausführlich gesprochen haben. Die Studie GS9012 ist doppelblind und placebokontrolliert.

Allerdings wurden insgesamt nur acht Patienten aus der hier relevanten Population eingeschlossen, davon drei im Kontrollarm und fünf im Vergleichsarm. Die absoluten Zahlen pädiatrischer Patienten sind damit sehr gering, was insgesamt bei pädiatrischen Zulassungserweiterungen nicht unüblich ist und was bei COVID-19 die Realität und die klinische Situation entsprechend widerspiegelt. Die Daten waren aber im Kontext des Evidenztransfers ausreichend für eine europäische Zulassung, und Remdesivir ist nun die erste antivirale Therapie gegen COVID-19, die für Kinder unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg zugelassen ist. Wir glauben tatsächlich auch, dass wir zumindest diskutieren können, ob wir die Daten in diesem Fall extrapolieren können, weil unserer Auffassung nach die wichtigsten Grundvoraussetzungen für einen Evidenztransfer gegeben sind, und dies angefangen bei der Feststellung der EMA.

Als Erstes ist das Erkrankungsbild bei Kindern und Erwachsenen aufgrund der identischen viralen Ursache grundsätzlich vergleichbar. Das wurde bereits bei anderen viralen Erkrankungen, beispielsweise der Hepatitis C, entsprechend akzeptiert. Auch die Symptome und die radiologischen Befunde von schwerer erkrankten Kindern, also von Patientinnen und Patienten in der hier relevanten pädiatrischen Population, sind denen von Erwachsenen ähnlich, und entsprechend ist auch ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität zu erwarten. Auch die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind vergleichbar.

Da es sich um die identische virale Ursache handelt, ist aufgrund des Wirkmechanismus von Remdesivir natürlich auch davon auszugehen, dass die Wirksamkeit bei Kindern zum einen gegeben und zum anderen auch vergleichbar ist. Das heißt, Remdesivir wird die Virusreplikation bei Kindern genauso hemmen wie bei Erwachsenen. Auch die Pharmakokinetik und dabei insbesondere die Exposition der Substanz im pädiatrischen Bereich ist als Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer mit der von Erwachsenen vergleichbar. Bei der Verträglichkeit als Letztes zeigen sich ebenfalls keine altersspezifischen Unterschiede. Natürlich sind die Verläufe bei Kindern und Jugendlichen insgesamt glücklicherweise deutlich, deutlich milder als bei Erwachsenen, aber dennoch kommt es auch hier zu schweren und behandlungsbedürftigen Erkrankungsverläufen, und genau in dieser Population kann man die Übertragbarkeit der Daten unserer Auffassung nach durchaus besprechen. Ob das Ausmaß des Effekts tatsächlich vergleichbar ist, das lässt sich ganz sicher nicht sagen. Das heißt, das Ausmaß des Zusatznutzens fällt – –

(Tonstörung)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört Sie nicht mehr, Frau Dransfeld. – Sie ist rausgeflogen. – Dann warten wir eine Sekunde; sie wird wiederkommen. – Ich höre wieder etwas.

Frau Dransfeld (Gilead): Okay. Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hören wir Sie wieder. Wir haben gewartet. Sie waren beim Evidenztransfer, Pharmakokinetik, Verträglichkeit. Das haben wir noch gehört, und dann waren Sie weg.

Frau Dransfeld (Gilead): Das tut mir total leid; mein Computer zickt gerade. Verstehen Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

(Tonstörung)

Jetzt hören wir allerdings gar nichts. – Jetzt hören wir Sie wieder. Erzählen Sie einfach flott zu Ende.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich war tatsächlich gerade schon zu Ende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben gesagt: Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer liegen vor. Dann: vergleichbarer Verlauf, Risikofaktoren, Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, Verträglichkeit. Es ist eben auch hier in der Gruppe der kindlicheren Patienten unter 40 kg davon auszugehen, dass das wirkt, auch wenn die Krankheitsverläufe Gott sei Dank bei Kindern leichter sind, aber auch da gibt es schwere Verläufe, und gerade bei den schweren Verläufen brauchen wir das Remdesivir. – Das war in kurzen Worten Ihre Conclusio, die Sie gezogen hatten.

Frau Dransfeld (Gilead): Perfekt. Ich hätte es nicht schöner formulieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehen Sie, wir sind für die Schönheit der deutschen Sprache verantwortlich. Dann bedanke ich mich ganz herzlich für diese Einführung.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielleicht ganz kurz. Wir haben jetzt gerade hochgradig flexibel einmal den Rechner umgewerkelt. Das heißt, ich habe jetzt den Rechner von Frau Hogger, sodass sie keinen mehr hat, aber neben mir sitzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, alles klar. – Dann würde ich jetzt einfach in die Fragerunde einsteigen, denn ich wollte Sie fragen: Weshalb sehen Sie die Vergleichbarkeit pädiatrischer Patienten mit erwachsenen Patienten als gegeben an? Das hatten Sie uns ja gerade am Schluss vorgetragen. Insofern brauchen wir da keine Zeit zu schinden, um das nochmals zu hören. – Bitte schön, Frau Nink.

Frau Nink: Ich wollte noch mal kurz auf die Datensituation zu sprechen kommen. Frau Dransfeld, Sie haben sehr anschaulich beschrieben, wie wenig Daten wir hier haben. Sie haben auch verschiedentlich die EMA bemüht. Dazu möchte ich auch etwas sagen, weil sich die EMA selber in beiden Indikationen zu der Datensituation geäußert hat.

Hinsichtlich der Indikation mit dem erhöhten Risiko für den schweren Verlauf, wo es die acht Patienten in der Studie GS9012 gibt, von denen drei Remdesivir bekommen haben, hat sie geäußert, dass der Efficacy- und der Safety-Datensatz zu eingeschränkt sind, um hierzu bedeutsame Schlussfolgerungen zu dieser Population zu ziehen. Sie hat sich auch zu der einarmigen Studie geäußert und bedauert, dass es eine Single-Arm-Studie ist und keine Schlussfolgerungen zu Wirksamkeitsendpunkten möglich sind. Deswegen würde ich hier doch gerne noch einmal die Frage stellen, warum Sie eigentlich keine vergleichende Studie gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Ja, die Datenlage ist mau. Dessen ungeachtet war die Studie natürlich in dieser Form auch mit der EMA abgesprochen. Sie können davon ausgehen, dass wir ansonsten auch keine auf dieser Studie basierende Zulassung erhalten hätten. Sie haben völlig recht, im EPAR hat die EMA deutlich gesagt, welche Unsicherheiten sie hier sieht. Trotz alledem glauben wir – nicht nur die EMA –, dass wir auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeiten, also der vielen Aspekte, die wir zusätzlich noch besprochen haben, was das Krankheitsbild, die virale Ursache, die Wirksamkeit in vergleichbarer Größenordnung und die identische Sicherheit angeht, hier tatsächlich über eine Vergleichbarkeit oder über eine Übertragbarkeit diskutieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink? – Wir nehmen es zur Kenntnis.

Frau Nink: Wir nehmen es zur Kenntnis. Ich glaube nicht, dass die EMA etwas gegen eine vergleichende Studie gehabt hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich glaube, wir auch nicht. Insofern hätten wir als pharmazeutischer Unternehmer bzw. jetzt hier in diesem Setting genauso gern eine vergleichende Studie gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist doch klar. Okay. Weitere Fragen? – Ich sehe keine; ich erwarte auch keine. – Nein. – Frau Dransfeld, verweisen Sie auf Ihr Eingangsstatement, oder wollen Sie es uns noch mal vorlegen?

Frau Dransfeld (Gilead): Ich habe tatsächlich einen Satz als Abschlussstatement vorformuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann tragen Sie ihn bitte vor.

Frau Dransfeld (Gilead): Zuerst einmal vielen Dank für die Anhörung und die Diskussion. Ich glaube, wir haben alles soweit besprochen. Der Satz, den ich hier tatsächlich gerne noch mal vortragen würde, wäre der: Wie fast immer bei pädiatrischen Zulassungserweiterungen ist die Datenlage im Kontext der Nutzenbewertung eine echte Herausforderung. – Ja, damit verweise ich noch einmal auf meine einleitenden Worte zu Remdesivir und sage herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihre Kolleginnen. Es war ja zu erwarten, dass das hier relativ schnell ging. Danke, dass Sie sich trotzdem Zeit genommen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. – Bis zum Beginn der nächsten Anhörung unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 15:48 Uhr