



Mündliche Anhörung

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

hier: Tixagevimab-Cilgavimab (D-944)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. September 2023
von 13:00 Uhr bis 13:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Herr Dr. Jah
Herr Dr. Schwenke
Herr Dang

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wendtner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Augsburg:**

Herr Dr. Paul

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

Frau Mohrlang
Frau Wallisch

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

Frau Dr. Domrös-Zoungrana
Frau Rajaeen

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, jetzt Tixagevimab/Cilgavimab. Bemerkenswert: erstmalige Bewertung PrEP. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, als weitere pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, GlaxoSmithKline, Pfizer, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. Es gab eine Einzelstellungnahme von Herrn Dr. Paul vom Universitätsklinikum Augsburg. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme eingereicht.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Jah, Herr Dr. Schwenke und Herr Dang, für die DGHO Herr Professor Dr. Wendtner und Herr Professor Dr. Wörmann, für das Universitätsklinikum Augsburg Herr Dr. Paul – er ist nicht anwesend –, für GlaxoSmithKline Frau Mohrlang – Fragezeichen – und Frau Simang, für Pfizer Pharma Frau Dr. Domrös-Zoungrana und Frau Rajaeen und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde?

Frau Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ja, hallo, Hennig. Ich bin in Vertretung für Frau Mohrlang hier. Sie ist krank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, dann haben wir das auch. Herr Dr. Paul fehlt immer noch? – Ja.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Ich vermute, Sie machen das, Frau Büchner.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann tun Sie es.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank für das Wort. Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute hier Stellung zu nehmen. Einmal kurz: Ich bin heute hier mit Herrn Dr. Jah aus der Medizin. Herr Dr. Schwenke unterstützt uns in diesem Verfahren bei methodischen Fragestellungen. Herr Dang und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte in meinen einleitenden Worten drei Punkte ansprechen und kurz etwas zum Umfeld der Präexpositionsprophylaxe bei COVID-19 sagen, dann auf die Eignung der im Dossier dargelegten Population für die Nutzenbewertung eingehen und anschließend kurz auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie PROVENT von Tixagevimab/Cilgavimab zu sprechen kommen. Wir haben die Situation, dass wir bei COVID-19 durchaus die Möglichkeit der Impfung haben, was aber nicht für alle in dieser Form infrage kommt und funktioniert. Es sind immungeschwächte Patientinnen und Patienten, die keine ausreichende Immunantwort nach einer COVID-19 Impfung entwickeln können, oder auch Patientinnen und Patienten, die eine Kontraindikation gegen eine COVID-19 Impfung haben – bei erhöhtem Risiko für einen schweren Covid-19 Verlauf. Für diese Patientinnen und Patienten ist neben einer sozialen Isolierung die Präexpositionsprophylaxe bzw. die passive Immunisierung gegen COVID-19 die einzige Schutzmöglichkeit, die es hier gibt.

Die Notwendigkeit, besonders diese sehr vulnerablen Patientinnen und Patienten zu schützen, hat das BMG anerkannt und mit der COVID-19-Versorgungsverordnung Rechnung

getragen, sodass seit April 2023 für diese Patienten ein unbefristeter Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln zur Präexposition prophylaxe bei COVID-19 besteht. Tixagevimab/Cilgavimab, die Kombination, über die wir heute sprechen, ist genau in diesem Indikationsgebiet bei Erwachsenen zugelassen, aber auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens ein Körpergewicht von 40 Kilogramm aufweisen. Es ist von einer Schutzdauer von mindestens sechs Monaten auszugehen und EVUSHELT, also diese Wirkstoffkombination, ist die einzige in Deutschland verfügbare Option. Tixagevimab/Cilgavimab ist auch die einzige passive Immunisierung, die in der STIKO-Empfehlung aufgenommen worden ist.

Aktuell scheint es so zu sein, dass viele Virusvarianten kursieren, gegen die Tixagevimab/Cilgavimab nicht ausreichend sensibel ist. Man muss das allerdings in Relation sehen, weil die Stichprobengröße der Virusgenomsequenzierung aktuell sehr klein – wir sind hier im mittleren zweistelligen Bereich – und damit nicht mehr abschließend repräsentativ ist. Zum anderen haben wir in den letzten Jahren gesehen, wie dynamisch und auch unvorhersehbar sich das SARS-CoV-2-Virus entwickelt, sodass sich die Situation schnell signifikant verändern kann und es nach wie vor wichtig ist, unterschiedliche Optionen und auch eine Option zur COVID-19-Präexposition prophylaxe zur Verfügung stellen zu können.

Damit komme ich zu meinem zweiten Punkt, der Eignung der im Dossier dargelegten Population für diese Nutzbewertung. Die Studie, die hier zugrunde gelegt wurde, ist die Zulassungsstudie PROVENT. Das ist eine multizentrische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie. In diese Studie wurden insgesamt über 5.100 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Für die Population, über die wir hier sprechen, also diesen Zuschnitt für die Nutzbewertung, haben wir ein Kollektiv von 519 Patientinnen und Patienten selektiert, und das sind genau die Patientinnen und Patienten, die gemäß den Kriterien der COVID-19-Versorgungsverordnung Anspruch auf eine COVID-19-Präexposition prophylaxe besitzen. Ich nenne sie im Weiteren Verordnungspopulation.

Das heißt, wir haben Patienten selektiert, die aufgrund einer Beeinträchtigung des Immunsystems, aufgrund einer immunsuppressiven Erkrankung und/oder einer entsprechenden Therapie sowie Patientinnen und Patienten, die eine Kontraindikation gegen eine COVID-19-Impfung aufweisen und ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19 haben. Diese Population haben wir selektiert. Das IQWiG hat in seiner Bewertung gesagt, dass die dargestellte Population nicht der COVID-19-Versorgungspopulation entspreche, hat daraufhin die Daten nicht bewertet und entsprechend keinen Zusatznutzen festgestellt. Wir haben den Eindruck, dass hier ein ganz grundlegendes Missverständnis in Bezug auf die verwendeten Selektionskriterien vorliegt.

Das IQWiG hat – so haben wir die Kritik des IQWiG verstanden – angenommen, dass wir folgende Selektionskriterien für diesen Populationszuschnitt, den wir präsentieren, zugrunde gelegt hätten: nämlich ein Alter ab 60 Jahren, Adipositas, COPD, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz und chronische Lebererkrankungen. Darauf basierend hat das IQWiG gesagt, das ist nicht die richtige Selektion. Ein Großteil der hier dargestellten Population hat keine Beeinträchtigung des Immunsystems, und entsprechend ist diese Population nicht für die Nutzenbewertung geeignet und nicht relevant.

Ich möchte jetzt noch einmal verdeutlichen, wie wir die Selektion tatsächlich gemacht haben. Diese Faktoren, nämlich Alter ab 60, Adipositas, COPD, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, chronische Lebererkrankungen, waren ausdrücklich keine Selektionskriterien, nach denen wir diese Gruppe zugeschnitten haben. Es war tatsächlich so, dass diese Faktoren teilweise inzidentell bei den selektierten Patientinnen und Patienten zusätzlich vorlagen. Sie hatten eine Beeinträchtigung und zusätzlich vielleicht eine COPD, aber das war nicht das maßgebliche Selektionskriterium. Wenn das die maßgeblichen Selektionskriterien gewesen wären, dann wären wir auf eine Populationsgröße des Zuschnitts von über 3.800 Patientinnen und Patienten aus der PROVENT-Studie gekommen.

Faktisch haben wir aber ein deutlich kleineres Kollektiv zugeschnitten, nämlich diese 519 Patientinnen und Patienten, und das sind alles Menschen, die eine Beeinträchtigung des Immunsystems wegen immunsuppressiver Erkrankung bzw. einer solchen Therapie aufweisen und/oder eine Kontraindikation gegen eine COVID-19 Impfung bei gleichzeitigem hohem Risiko haben. Damit entspricht der Zuschnitt der COVID-19-Versorgungsverordnungspopulation.

Das IQWiG hat darüber hinaus gesagt, dass zudem keine geeigneten Angaben zum Erkrankungsschweregrad vorgelegt worden seien, und weitergehende Informationen zu verordneten Wirkstoffen hätten auch nicht vorgelegen. Wir haben in der Stellungnahme umfangreiche Daten und Details vorgelegt, sodass wir aus unserer Sicht auch diesen Punkt noch einmal adressiert haben. Grundsätzlich möchte ich trotzdem noch einen Punkt hier festhalten, weil es, glaube ich, wichtig ist, das im Hinterkopf zu haben. Für die Feststellung einer Beeinträchtigung des Immunsystems eines Patienten oder einer Patientin in der Versorgungsrealität ist immer die ärztliche Ermessensentscheidung maßgeblich, die hier getroffen wird, und diese Einschätzung basiert zu einem großen Teil auf dem patientenindividuellen Gesamtbild.

Genau das spiegelt im Grunde genommen die COVID-19-Versorgungsverordnung wider, die ganz bewusst auf sehr strenge oder klare Kriterien verzichtet, nach denen diese Patientinnen und Patienten zu selektieren sind und sehr bewusst Raum für diese ärztliche Ermessensentscheidung lässt. Genau das bildet die PROVENT-Studie ab, weil auch hier abschließend die Feststellung der Beeinträchtigung des Immunsystems jeweils patientenindividuell durch die Prüfärzte und -ärztinnen getroffen worden ist. Die dargestellte Verordnungspopulation aus dem Dossier entspricht also vollumfänglich den Kriterien der COVID-19-Versorgungsverordnung, ist entsprechend für die Nutzbewertung geeignet, und die vorgelegten Daten sind für die Nutzbewertung heranzuziehen.

Wenn wir uns diese vorgelegten Daten anschauen, zeigt sich hier für die nutzbewertungsrelevante Verordnungspopulation ein signifikanter und klinisch relevanter deutlicher Vorteil bei den maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkten, zuvorderst, dass Tixagevimab/Cilgavimab das Risiko für das Auftreten von COVID-19 bis zum Tag 183 um 83 Prozent reduziert. Das heißt, in diesem halben Jahr ist das Risiko für diese sehr vulnerable Patientenpopulation um 83 Prozent reduziert, was für dieses Kollektiv umso wichtiger ist, weil sich diese Patientinnen und Patienten ansonsten isolieren müssen, um einen vergleichbaren Schutz herzustellen. Bei den wenigen Patientinnen und Patienten, die trotzdem an COVID-19 erkrankt sind und Symptome zeigen, senkt Tixagevimab/Cilgavimab die Symptomlast noch einmal deutlich. Das gilt beispielsweise für das Auftreten von Kurzatmigkeit oder Schüttelfrost, Muskelschmerzen, wo das Risiko insgesamt um über 90 Prozent gesenkt werden konnte, oder Schmerz im Hals, körperliche Schmerzen, das Risiko für das Auftreten wurde um über 80 Prozent gesenkt. Hier war, wenn eine Erkrankung vorlag, die Symptomlast deutlich reduziert. Gleichzeitig sehen wir in der Verordnungspopulation keine patientenrelevanten Unterschiede bei den Sicherheitsendpunkten, sodass wir von einer guten Verträglichkeit und Sicherheit ausgehen können, was diese Präexpositionsprophylaxe angeht.

In der Gesamtschau kann man sagen, dass hier eine nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt werden kann, was den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten lässt. Zusammenfassend noch einmal: Wir haben im Dossier die nutzenbewertungsrelevante Population entsprechend der COVID-19-Versorgungsverordnung korrekt selektiert und dargestellt. Entsprechend sind die Ergebnisse der PROVENT-Studie heranzuziehen. Hier haben wir die 83-prozentige Vermeidung von Erkrankungen in diesem sehr vulnerablen Kollektiv. Tixagevimab/Cilgavimab ist die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Option bei der COVID-19-Präexpositionsprophylaxe, und entsprechend sehen wir hier, um das noch einmal zu

unterstützen, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Büchner. Für mich ist noch mal wichtig, Sie sagen, wenn man den – ich formuliere es jetzt einmal so – weiten Begriff Alter, COPD etc. pp. als Selektionskriterium nähme, hätten Sie 3.800. Aus diesen 3.800 haben Sie 519 extrahiert, die die engeren Kriterien bei aller ärztlichen Freiheit in der Beurteilung der Frage, wann ein Immundefizit vorliegt, erfüllen. Das sind die mit den immunkomprimierenden Grunderkrankungen, Autoimmunerkrankungen, anderen Immundefiziten, Infektionskrankheiten, malignen Neoplasien etc. pp. Das haben Sie in den mit der Stellungnahme nachgereichten Daten noch einmal plausibilisiert. Das konnte ich mir noch nicht ansehen. Das habe ich so richtig verstanden.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau, das haben wir getan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Dann an die Kliniker: Wir haben gerade die relevanten Krankheitsbilder beschrieben, aber trotzdem noch einmal: Für welche Patienten sehen Sie derzeit eine besondere Risikoneigung dergestalt, dass aus medizinischen Gründen keine oder kein ausreichender Immunschutz gegen COVID erzielt werden kann, und wo sehen Sie Kontraindikationen gegen eine klassische SARS-CoV-2-Impfung? Wir haben gerade eine ganze Reihe von Krankheitsbildern beschrieben. – Ich sehe als erstes Herrn Professor Wendtner, dann Herrn Professor Wörmann, wobei mir die Reihenfolge egal ist. Beginnen wir mit Herrn Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Aus klinischer Sicht muss man sagen, dass das Prinzip der Präexpositionsprophylaxe trotz vieler Impfstoffe, die verfügbar sind, ein wichtiges Prinzip ist. Aus Sicht der DGHO, aus Sicht des klinischen Onkologen haben wir insbesondere bei hämatologischen Neoplasien, dort wiederum insbesondere bei lymphatischen Neoplasien, oft ein Impfversagen, und diese Patienten können vier-, fünf-, sechsmal geimpft sein und entwickeln zumindest keine Antikörperantwort. Man darf sich dann trefflich über T-Zell-Immunität streiten, aber die ist schwer messbar.

Das heißt, verlässlich im klinischen Alltag ist dann die Antikörper-Response auf Impfung, und die ist bei ungefähr 50 Prozent, um ein Beispiel zu nennen, der CLL-Patient nach Grundimmunisierung nicht gegeben. Das heißt, ein Großteil dieser Patienten läuft ungeschützt in die Infektion hinein. Insofern hat die PROVENT-Studie wissenschaftlich eine Basis für die Anwendung geschaffen, die in den letzten Monaten bei den Hämatonkologen im Alltag in Deutschland sehr geübt wurde. Das ist sozusagen sehr positiv zu vermerken. Das Prinzip der PrEP ist aus meiner Sicht wichtig.

Dazu muss man ergänzend sagen – das hat Frau Dr. Büchner in ihrem Statement angedeutet –, die Anwendung von EVUSHELD, also Tixagevimab/Cilgavimab, ist in den letzten Monaten aufgrund der Virusvarianten, die wir haben, sehr deutlich rückläufig, wenn nicht sogar asymptotisch sich der Nulllinie nähernd, und die Expertenmeinung ist schon, dass wir aufgrund der neuen Varianten ein Problem haben, auch wenn die nur selten gemessen und sequenziert werden. Aber es gibt zumindest In-Vitro-Daten, die im klinischen Alltag einen doch sehr deutlichen Effizienzrücklauf vermuten lassen. Das sollte man der Ausgewogenheit halber auch hier in diesem Rahmen diskutieren.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur unterstützen. Wir haben die Stellungnahme zusammen mit den Infektiologen gemacht, und es war Konsens, dass wir beide als Hämatologen und Onkologen hier auftreten dürfen, wobei Herr Wendtner auch Infektiologe ist, weil wir diejenigen sind, von denen alle der Überzeugungen sind, dass die am ehesten die Patienten betreuen, die von einer Präexplosionsprophylaxe profitieren können. So waren auch die initialen Zahlen. Das heißt, wir haben die Patienten ausgesucht,

die nicht auf Impfungen ansprechen oder von denen wir zum Beispiel wissen, dass sie eine sehr aggressive Therapie, allogene Stammzelltransplantation, CAR-T-Zellen machen wollten, und höchste Sorge hatten, dass wir die Patienten an COVID-19 verlieren. Denen haben wir diese Antikörper gegeben, also sehr selektiv für Patienten, von denen wir entweder wussten, dass sie auf Impfungen nicht angesprochen haben oder aber von denen wir mit höchster Wahrscheinlichkeit wussten, dass wir keine Zeit haben, auf eine Impfantwort zu warten.

Was Herr Wendtner auch schon gesagt hat, ist: Das Problem, das wir jetzt haben, ist, wir stehen hier mit unserer Glaubwürdigkeit und setzen uns für ein Präparat ein, von dem wir im Moment empfehlen, es nicht einzusetzen. In unserer Empfehlung sagen wir im Moment, dass wir nicht sicher sind, dass das Präparat ausreichend gegen die jetzigen Rekombinanten und Varianten wirkt, weil die Daten dafür nicht da sind oder wenn es In-vitro-Daten gibt, diese sogar negativ sind. Das heißt, im Wesentlichen sitzen wir hier, um zu sagen, Präexpositionsprophylaxe bei diesen Patienten ist sinnvoll. Wir wissen nicht, wann die nächste Rekombinante mit noch einem anderen Spike-Protein um die Ecke kommt. Das heißt, wir möchten das Konzept verfügbar haben, sind im Moment aber in der Situation, dass wir Tixagevimab/Cilgavimab nicht empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel, dann Frau Kunz und Herr Vervölgyi. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage zu der Patientenpopulation, die Sie selektiert haben. AstraZeneca gibt in der Stellungnahme an, dass 225 Patienten HIV-infiziert waren. Dazu würde ich gerne die Einschätzung der Kliniker erfragen. Patienten unter einer antiretroviralen Therapie, sind das auch diese Patienten, die für eine solche Therapie infrage kommen? Vielleicht auch ergänzend an Sie, den pharmazeutischen Unternehmer: Ist es so, dass die Patienten unter einer antiretroviralen Therapie standen? 225 Patienten sind fast die Hälfte der Patienten, die HIV hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Man muss klar sagen, ein gut kontrollierter HIV-Patient ist immunologisch eigentlich nicht sehr vulnerabel. Wir haben ein Problem bei HIV-Patienten, die keine ART einnehmen, sich insbesondere mit CD4-Counts unter 200 pro Mikroliter vorstellen. Das sind die Problempatienten, und insofern kann ich Ihnen nur zustimmen, Frau Bickel. Man muss dann sehr differenzieren, was für eine HIV-Population hier inkludiert wurde, weil, wie gesagt, ein Patient unter ART stehend, ein HIV-Patient, hat eigentlich eine normale immunologische Funktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann jetzt an den pU die 225, was waren das für welche?

Herr Dang (AstraZeneca): Der Einschluss in die Verordnungspopulation erfolgte nur bei Beeinträchtigung des Immunsystems, und den Klinikern wurde in der Case Report Form die Frage gestellt, ob eine Beeinträchtigung des Immunsystems aus verschiedenen Gründen vorlag oder nicht, sodass die Prüferinnen basierend auf dem patientenindividuellen Gesamtbild bei diesen Patientinnen entschieden haben, dass letztlich eine Beeinträchtigung des Immunsystems vorliegt. Es wurde also nicht nur explizit nach dem HIV-positiven Befund gefragt, sondern es ging um die Gesamtkonstellation der Patientinnen, sodass wir von diesen Patientinnen von einer relevanten Beeinträchtigung des Immunsystems ausgehen, aber nicht nur auf Basis des HIV-positiven Testes beispielsweise.

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

Frau Bickel: Haben Sie Zahlen, wie viele Patienten von den 225 unter einer antiretroviralen Therapie standen? Ehrlich gesagt, ich kann mir nicht so richtig vorstellen, dass alle diese Patienten solche Patienten wären, die für so eine Therapie in Frage kommen. Das ist schon ein sehr großer Anteil von Patienten in dieser Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dang.

Herr Dang (AstraZeneca): In der Stellungnahme haben wir dazu Daten nachgelegt. Wir sehen, dass bei acht Prozent immunsuppressive Wirkstoffe eingesetzt worden sind. Man muss aber sagen, dass die Beeinträchtigung des Immunsystems, diese ärztliche Ermessenseinschätzung der Prüferinnen hier im Vordergrund steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht spezifisch zu dieser Studie, aber ganz grundsätzlich haben wir Immundefizienten mit mehreren Parametern definiert. Das eine ist das, was Herr Wendtner gerade sagte, CD4-Counts. Wir haben einen zweiten objektiven Parameter, das ist Immunglobulin G unter vier Gramm pro Deziliter. Das ist ein Parameter, wo wir Immunglobuline grundsätzlich nach EMA-Vorgabe substituieren. Dann haben wir in den Leitlinien zu sekundären Immundefekten sechs Kriterien aufgestellt, wann von einer erhöhten Infektanfälligkeit auszugehen ist. Dazu gehören zum Beispiel rezidivierende Infekte oder rezidivierende Infekte mit demselben Erreger oder protrahierter Verlauf mit atypischen Infekterregern. Insofern haben wir klinisch durchaus einen gewissen Spielraum. Das kann ich in der Studie jetzt nicht erkennen. Ich wollte es nur deutlich machen. Es gibt neben den beiden Laborparametern ein klinisches Kriterium für Infektanfälligkeit, das aber in den Leitlinien – wir haben es in *Onkopedia* aufgeführt – relativ gut definiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich würde nachher noch eine andere Frage stellen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Meine Frage geht in die gleiche Richtung zu den nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers. Sie haben ein schönes Diagramm eingefügt, aus dem man erkennen kann, dass aus diesem Kriterium 3 495 Patienten stammen. Dieses Kriterium setzt sich aus dem Kriterium 1 und 2 zusammen, die der pharmazeutische Unternehmer definiert. Trotz allem sind bei dem Kriterium 4 von 324 Patienten Kriterium 1 und 2 nicht erfüllt. Wir haben uns gefragt, welche Patienten das sind, die weder eine immunsuppressive Erkrankung oder eine immunsuppressive Therapie haben, aber dennoch das Kriterium 3 erfüllen? Können Sie das noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer macht das? – Herr Dang?

Herr Dang (AstraZeneca): Genau, ich gehe auf die vier Selektionskriterien noch einmal genauer ein. Für die Selektion in diese Verordnungspopulation, die wir gemäß COVID-19-Vorsorgeverordnung im Dossier dargestellt haben, musste mindestens eines von vier Selektionskriterien vorliegen, die wir in der Studie PROVENT hatten. Das war dann dieses Ein-Kriterium-1-Vorliegen, eine immunsuppressive Erkrankung zu Baseline, Kriterium 2 Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline, Kriterium 3 Beeinträchtigung des Immunsystems durch Transplantation solider Organe, Blut- oder Knochenmarkstransplantation, Immundefizienz, HIV-Infektion, Verwendung von Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten und Kriterium 4 Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf.

Ich gehe einmal detailliert auf die verschiedenen Kriterien ein, damit das verständlich ist: Kriterium 1, Vorliegen einer immunsuppressiven Erkrankung zu Baseline: Dieses Vorliegen wurde über das Vorliegen der MedDRA-Systemorganklasse Erkrankungen des Immunsystems in der Erkrankungshistorie operationalisiert, ausgenommen Erkrankungen des Immunsystems, die allein auf der Basis des High-Level-Group-Terms allergische Erkrankungen erfasst wurden. Zu diesem Kriterium – es waren 25 Patientinnen, die dieses Kriterium erfüllt haben – wurde nur ein sehr kleines Spektrum relevanter immunsuppressiver Grunderkrankungen abgebildet. Das wurde in der PROVENT-Studie so

definiert. So haben wir beispielsweise Sarkoidose, Hypogammaglobulinämie hier drin. Wie Sie aber gesehen haben, wird der Großteil der Verordnungspopulation über Kriterium 3, die Beeinträchtigung des Immunsystems, selektiert, das eine Vielzahl weiterer immunsuppressiver Erkrankungen berücksichtigt.

Kriterium 2, Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline: Hier erfolgte die Operationalisierung über Arzneimittel zu Baseline, die zu den therapeutischen Untergruppen antineoplastische Mittel oder Immunsuppressiva der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation gehören. Das waren 163 Patientinnen, die dieses Kriterium erfüllt haben.

Kriterium 3, die Beeinträchtigung des Immunsystems: Wie ich eben ausgeführt habe, wurde diese Beeinträchtigung des Immunsystems in der Case Report Form explizit an die Ärztinnen gefragt bzw. von Prüfärztinnen eingeschätzt und dokumentiert. Das war also die prüfärztliche Befundung einer Beeinträchtigung des Immunsystems, basierend auf einer ganzheitlichen, vollumfassenden patientenindividuellen Berücksichtigung der Historie und der Untersuchungsbefunde, also dieses patientenindividuelle Gesamtbild, das wir sagen. Hier wurden wesentlich mehr Erkrankungen berücksichtigt, als per Definition in Kriterium 1 bei den immunsuppressiven Erkrankungen abgebildet wurden. Hier waren zum Beispiel die hämatonkologischen Erkrankungen dabei, es waren Organtransplantationen usw. dabei.

Nun zum Kriterium 4, der Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe bei gleichzeitigem Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für einen schweren COVID-19-Verlauf: Das Kriterium traf auf zehn Patientinnen zu. Die Kontraindikation gegen SARS-CoV-2-Impfstoffe wurde ebenfalls in der Case Report Form abgefragt und dokumentiert. Darüber hinaus wurden in der Verordnungspopulation nur die Patientinnen berücksichtigt, die mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf zu Baseline besaßen. Die Risikofaktoren für schwere COVID-19 ähneln denen aus früheren Verfahren. Ich nenne jetzt nur einige Beispiele: Adipositas, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes usw. Das war aber nur bei gleichzeitigem Vorliegen der Kontraindikation relevant, also kein primäres Selektionskriterium.

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

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das war sehr interessant. Ich habe dazu eine konkrete Nachfrage. Unter die Patienten fallen, wie Sie es jetzt beschrieben haben, auch Patienten mit Glucocorticoid-Therapie. Können Sie sagen, wie viele Patienten von diesen 324 aufgrund der Einnahme von Glucocorticoiden eingeschlossen wurden und wie hoch die Glucocorticoid-Therapie oder Dosierung war? Kann man das sagen?

Herr Dang (AstraZeneca): Wir sehen, dass bei der überwiegenden Anzahl der Patientinnen in dieser Verordnungspopulation 495 Patientinnen bzw. 95,4 Prozent der dargestellten Patientinnen dieser Einschluss über die Beeinträchtigung des Immunsystems erfolgt ist. Das heißt über die ärztliche Ermessensentscheidung des patientenindividuellen Gesamtbildes, die ergab, dass die Ärztinnen eine Beeinträchtigung des Immunsystems befundet haben, sodass es jetzt schwierig ist, alleine auf der Basis von Glucocorticoiden zu sagen, dass das für die Patientinnen der ausschlaggebende Grund war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, Sie können dazu keine Angaben machen – rein theoretisch jenseits der Frage, ob es der ausschlaggebende Grund gewesen sein könnte.

Herr Dang (AstraZeneca): Das müssten wir uns noch einmal anschauen und mitnehmen. Aber im Vordergrund steht diese Beeinträchtigung des Immunsystems.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Okay. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, danach wieder Frau Bickel.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht um Ihre Frage zu beantworten, Herr Hecken, die Sie gerade hatten, ob man das noch herausfinden kann: Der CRF gibt das tatsächlich nicht her. Es gibt dieses Kriterium im CRF, wie Herr Dang gerade vorgestellt hat. Eine weitere Aufteilung dessen liegt eigentlich nicht vor. Das ist auch ein Punkt, warum Angaben zur Dosierung etc. aus den Angaben, die wir im CRF gefunden haben, nicht vorliegen können.

Ich hatte die gleiche Frage wie Frau Kunz. Die haben wir uns schon gestellt, als wir die Dossierbewertung gemacht haben, aber leider war das aus dem Dossier so weit nicht herauszufinden. Das ist der Grund, warum wir in unserer Dossierbewertung so vorgegangen sind. Frau Büchner, Sie haben jetzt gesagt, dass das ein Missverständnis war. Das mag sein. Das lag aber vor allen Dingen daran, dass die Informationen im Dossier nicht hinreichend waren, um das gut einschätzen zu können. Wir mussten dann auf der Basis des CRF überlegen, wie es hätte vonstattengegangen sein können und sind zu der Einschätzung gekommen, dass wir auf der Basis der Informationen, die wir haben, nicht abschätzen können, ob das die richtige Population ist.

Mit den Angaben, die Sie jetzt in der Stellungnahme gemacht haben, wird das alles deutlicher. Das hätten wir uns alles schon im Dossier gewünscht. Die Punkte, die gerade angesprochen worden sind, was die HIV-Patienten und die Dosierung von verschiedenen Therapien angeht, hätte ich jetzt auch gestellt. Aber das haben Sie schon beantwortet, dass diese Informationen nicht vorliegen können.

Ich wollte noch etwas zu dieser patientenindividuellen Einschätzung der Immunsuppression sagen. Das hat Herr Dang schon mehrfach gesagt. Das Problem ist, dass wir hier eine multinationale Studie haben und die Frage ist, ob das überall gleich gehandhabt wird. Es ist notwendig oder zumindest sinnvoll, das möglichst objektiv zu operationalisieren. Das ist in dem Fall nicht erfolgt, wie man an dem Kriterium sehen kann. Das ist relativ breit, und man kann auch nicht wirklich noch tiefer hineingehen, um das besser zu verstehen. Deshalb wäre meine Frage an die Kliniker: Wie international gleich sind die Kriterien zur Einschätzung, ob man Patienten eine PrEP geben würde oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte, Herr Wendtner oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann ganz vorsichtig anfangen. Ich kann Ihnen das nicht sagen. Ich glaube, dass die Einschätzung unterschiedlich ist. Ich glaube aber auch, dass unsere Einschätzung 2023 anders als 2020 war. Ich glaube, dass wir damals sehr viel größere Ängste hatten, uns eher eingesetzt hätten und dass wir uns jetzt mit einer hohen Lernkurve, auch mit den jetzigen Varianten und Rekombinanten und deren Verläufen anders verhalten würden. Das erklärt Ihre Frage nicht, aber erläutert vielleicht, warum wir so vorsichtig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich kann die Frage nicht global beantworten, aber zumindest in der Interaktion mit europäischen Kollegen kann ich Ihnen sagen, dass da doch ein großer Konsensus besteht, dass vielleicht mehr – sage ich einmal – hämatologische Neoplasien – jetzt für die Onkologie gesprochen – als solide Entitäten im Fokus des Schutzes durch eine PrEP stehen. Herr Professor Wörmann hat schon ausgeführt, organtransplantierte Patienten sind eine Höchststrisikogruppe. Bei Dialyse-Patienten gibt es auch einen gewissen Konsens, dass diese geschützt werden müssten und natürlich auch Patienten mit schweren pulmonalen Vorschädigungen, also Fibrose-Erkrankungen etc. Das sind alles vulnerable Kollektive, die mit PrEP auch international behandelt wurden. Von daher mag man sich über Nuancen streiten, ob IgG-Spiegel bei vier oder CD4-Counts von jedem Land akzeptiert werden, aber ich glaube, im Großen gibt es einen Konsens, wer geschützt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Herr Vervölgyi, zurück an Sie.

Herr Dr. Vervölgyi: Danke. Das reicht mir so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Bickel und anschließend Frau Kunz. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch eine Frage. Ganz klar ist mir immer noch nicht, wie das in der Studie gelaufen ist. Der Arzt sollte erst den Patienten einstufen, dass er immungeschwächt ist, und dann ist er auf die verschiedenen Kriterien sortiert? Dann sollte er die verschiedenen Kriterien ankreuzen, oder waren die Kriterien als erstes? Das ist mir noch nicht klar, wie das in der Studie abgelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dang.

Herr Dang (AstraZeneca): Im Allgemeinen muss man sagen, dass der Fokus der Studie an sich nicht auf den immunsupprimierten Patientinnen lag, aber in der Case Report Form gab es diese Frage nach einem erhöhten Risiko für inadäquate COVID-19-Impfantwort, und darunter konnte man die Beeinträchtigung des Immunsystems aus verschiedensten Gründen ankreuzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Die erste Frage war: Ist eine inadäquate Immunantwort auf eine COVID-19-Impfung zu erwarten? Das war die erste Frage, die gestellt wurde.

Herr Dang (AstraZeneca): Die erste Frage in diesem Teil der Case Report Form, also besteht ein erhöhtes Risiko für eine inadäquate Covid-19-Impfantwort?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Na gut. Das nehme ich jetzt erst einmal so mit. Danke.

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

Frau Dr. Kunz: Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker. Es geht hier vor allen Dingen um Patienten mit Polymedikation, und da war unsere Frage, wie Sie das Risiko von Interaktionen bei Patienten mit Polymedikation einschätzen und wie dann die Therapieentscheidung fällt, ob man sich für die Präexpositionsprophylaxe entscheidet oder gegebenenfalls das Risiko einer Infektion mit einer anschließenden sofortigen antiviralen Therapie, zum Beispiel mit Remdesivir, in Kauf nimmt, also was da die Entscheidungskriterien sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Das Interaktionspotenzial von Immunglobulinen mit laufenden Medikationen ist eher als vernachlässigbar einzuschätzen. Das Problem, das Sie eher alternativ ansprachen, Frau Kunz, ob man sozusagen eine PEP statt einer PrEP machen würde, also eine Postexpositionsprophylaxe, zum Beispiel mit Paxlovid. Da ist es eher so, dass wir gewisse Interaktionen sehr genau beachten müssen. Stichwort DOAKs und Paxlovid, das ist eine Problemzone. Die PEP ist sozusagen nicht in jedem Fall die bessere Alternative zu einer PrEP mit Tixagevimab/Cilgavimab. Das halte ich eher für eine sehr gut verträgliche – das kam auch in der Studie heraus – prophylaktische Therapieoption.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank. Meine Frage zielte weniger auf die PEP ab, weil es klar ist, dass das Interaktionspotenzial da noch größer ist, sondern eher auf die Abwägung. Geht man das Risiko ein, dass es doch zu einer Infektion kommt und behandelt anschließend antiviral, zum Beispiel mit Remdesivir in Alternative zur Präexpositionsprophylaxe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wendtner und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Es wäre die schlechtere Alternative, die Infektion abzuwarten und dann zu reagieren. Bei unseren Patienten, die vulnerabel sind, sind die

Risiken sehr viel höher einzuschätzen. Man kann auch nicht erwarten, dass man durch eine PEP einen Rescue erzielt. Die PrEP ist in jedem Fall besser und wie gesagt auch von der Verträglichkeit sehr gut.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum Zeitpunkt der Zulassung haben wir die PrEP bei den Patienten empfohlen, die wir vorhin charakterisiert haben. Im Moment sind wir in einer etwas anderen Situation. Da müssen wir die Intervention wählen, wenn ein Patient symptomatisch ist. Aber speziell in der Gruppe, die wir als Patienten hier vertreten, haben wir uns für die PrEP entschieden. Ich sage es auch ganz konkret, es macht keinen Sinn jemanden stammzellzutransplantieren, damit COVID auf der Station zu haben und zu warten, ob er die halbe Station noch angesteckt hat. So konnten wir zu dem Zeitpunkt nicht arbeiten.

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

Frau Dr. Kunz: Nein, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine.

Frau Dr. Kunz: Entschuldigung, ich hätte noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie beanspruchen einen Zusatznutzen für den Endpunktanteil an Patienten mit COVID-spezifischen Symptomen bis Tag 28. Können Sie etwas zu der COVID-Therapie im Vergleichsarm sagen? Welche Therapie wurde den Patienten nach nachgewiesener COVID-Infektion angeboten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich habe gerade in mein Team geschaut. Das müssen wir herausuchen, wenn Sie uns eine Minute geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir geben Ihnen die Minute. Sie schauen alle sehr entspannt.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das täuscht, Herr Professor Hecken. Ich weiß nicht, ob wir das jetzt auf die Schnelle finden, sonst würden wir das nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bis Freitag. – Frau Kunz, weitere Fragen? – Danke. Frau Büchner, dann dürfen Sie zusammenfassen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte nicht groß zusammenfassen. Was ich vielleicht ergänzen möchte, weil es um die Wirksamkeit und die Varianten ging: Vor zwei Wochen wurde die STIKO-Empfehlung upgedatet, und Tixagevimab/Cilgavimab ist nach wie vor in der Präexpositionsprophylaxe von der STIKO empfohlen. Es ist nach wie vor drin, weil der Wert dieser Therapieoption in diesem dynamischen Umfeld gesehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann ist, glaube ich, alles gesagt. Dann bedanke ich mich beim pU, selbstverständlich bei den beiden klinischen Experten, bei denjenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das einbeziehen, und zu dieser Behandlung im Vergleichsarm bei den Patienten Tag 28 bekommen wir bis Freitag noch einige Angaben. An der Stelle wünsche ich Ihnen einen schönen Resttag, jedenfalls denjenigen, die nicht weiter bei uns bleiben. Ich unterbreche die Sitzung für 14 Minuten, und dann machen wir weiter mit BBS und Setmelanotid. Schönen Tag noch für den Rest.

Schluss der Anhörung: 13:46 Uhr