



Mündliche Anhörung

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

hier: Artesunat (D-1135)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. März 2025
von 13:00 Uhr bis 13:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland Ltd:**

Frau Dr. van der Vlugt-Meijer

Herr Dr. Aranyossy

Herr Dr. Smith

Herr Dr. Jakob

Frau Bentin (Dolmetscherin)

Frau Beilfuß (Dolmetscherin)

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V. (DTG):**

Herr Prof. Dr. Ramharter

Frau Prof. Dr. B elard

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Artesunat zur Behandlung der schweren Malaria. Wir haben es mit einem Orphan zu tun. Der pharmazeutische Unternehmer hat kein Nutzenbewertungsdossier vorgelegt. Deshalb gibt es auch keine Dossierbewertung. Vor diesem Hintergrund müssen wir heute die Fragen und Antworten, die gegeben werden, ohne eine zugrunde liegende Dossierbewertung und eine Zusammenfassung der vorhandenen Evidenz absolvieren. Ich begrüße Sie herzlich.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland müssten anwesend sein Frau Dr. van der Vlugt-Meijer, Herr Dr. Aranyosy, Herr Dr. Smith, Herr Dr. Jakob, als Dolmetscherinnen Frau Bentin und Frau Beilfuß sowie als Sachverständige für die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit Herr Professor Dr. Ramharter und Frau Professor Dr. Bélard. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, uns einen Überblick über den Wirkstoff und den von Ihnen gesehenen Nutzen zu geben. Danach versuchen wir, auf der wegen des Fehlens eines Dokuments limitierten Evidenzbasis einige Fragen zu stellen, die sich aus dem ergeben, was Sie vortragen, und aus dem, was wir in der Vorbereitung gesehen haben. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Jakob (Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland): Das mache ich.

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

Herr Dr. Jakob (Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, das Orphan Drug Artesunate Amivas für die Behandlung der schweren Malaria in dieser Runde diskutieren zu können. Bevor ich auf Artesunat und die Umstände des Verfahrens eingehe, möchte ich zunächst das anwesende Team vorstellen: Der Zulassungsinhaber von Artesunate Amivas ist die Firma Amivas, wobei ACE Pharmaceuticals BV in Deutschland als Authorized Distributor fungiert. ACE ist eine 1990 gegründete niederländische Firma, die sich auf die Zulassung von medizinisch notwendigen Produkten konzentriert. 2021 wurde eine deutsche Niederlassung für die Einführung von Produkten in Deutschland gegründet. Dennoch haben wir aufgrund unseres Produktportfolios – bei Artesunate Amivas handelt es sich um unseren ersten neuen Wirkstoff, der nutzenbewertet wird – keine deutsche Market Access Abteilung.

Aus diesem Grund gehören mit Herrn Dr. Bryan Smith, Chief Medical Officer seitens Amivas, und Frau Dr. Roselina van der Vlugt-Meijer, Head of Regulatory Affairs und Medical Information bei ACE, zwei englischsprachige Kollegen dem Anhörungsteam an, die mittels Simultanübersetzung die Diskussion verfolgen und auch daran mitwirken. Gemeinsam mit Herrn Dr. Tim Aranyosy und mir, Dr. Jens Jakob, Sales Manager von ACE, bilden wir das heutige Anhörungsteam.

Wie allen Anwesenden bekannt sein dürfte, und das haben Sie gerade gesagt, Herr Professor Hecken, wurde für das Nutzenbewertungsverfahren von Artesunate Amivas leider kein Nutzendossier eingereicht. Dieses Versäumnis unsererseits bedauern wir sehr. Es geschah aus Unkenntnis bezüglich des deutschen AMNOG-Prozesses und nicht mit der Absicht, das übliche Verfahren inklusive der notwendigen Dossierabgabe mutwillig zu umgehen. Dazu

besteht auch kein Grund. Mit der Zulassung und dem Markteintritt von Artesunate Amivas wurde eine bedeutende Lücke bei der Behandlung von schwerer Malaria in Deutschland geschlossen, wie ich gerne im Weiteren erläutern möchte.

Die Malaria gehört zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten mit jährlich weltweit 200 Millionen Infektionen und 600.000 Todesfällen. In Deutschland werden aufgrund von Reiserückkehrern aus Malaria-Gebieten, tropischen und subtropischen Regionen jährlich bis zu 1.000 Malaria-Fälle verzeichnet. Diese importierten Malaria-Fälle nehmen häufig einen schweren Verlauf, da es sich um Erstinfektionen mit Plasmodien, den Malaria-Erregern, handelt und die Patienten somit keine Immunität aufweisen. Besonders hervorzuheben ist Plasmodium falciparum, das in etwa 85 Prozent aller Malaria-Fälle vorliegt und häufig zu einem schweren Verlauf der Erkrankung führt.

Bei einer schweren Malaria handelt es sich um einen medizinischen Notfall. Der Zustand des Patienten ist als kritisch und lebensbedrohlich anzusehen. Die Patienten leiden an einer Hyperparasitämie, fallen teilweise ins Koma und/oder es gibt Hinweise für ein Organversagen. Die initiale Behandlung von Patienten mit einer schweren Malaria verfolgt daher das Ziel einer schnellstmöglichen Senkung der Parasitenlast. Zur initialen Therapie der schweren Malaria sollen daher intravenös zu verabreichende Wirkstoffe eingesetzt werden. Erst nach der Stabilisierung des Patienten wird auf eine orale Therapie umgestellt, um die Plasmodien vollständig zu entfernen.

Seit mehr als 20 Jahren stellt dabei die intravenöse Verabreichung von Artesunat den globalen Standard für die initiale Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit schwerer Malaria dar. Der Wirkstoff ist das am schnellsten wirkende klinische Malariamittel, jedoch stellt Artesunate Amivas, über das wir heute sprechen, das erste zentral in Europa zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff dar. Zuvor konnte den Patienten nur eine Therapie mit importiertem Artesunat angeboten werden, das neben der fehlenden Zulassung teilweise auch nicht die europäischen Standards des Good Manufacturing Practice erfüllte. Doch das nun zugelassene GMP-konforme Artesunate Amivas wird die Logistik der Krankenhäuser deutlich vereinfachen, für die Ärzte werden rechtliche Risiken minimiert, und betroffene Patienten in kritischem Zustand können nun adäquat, sicher und leitlinienkonform versorgt werden.

Im Rahmen unserer Stellungnahme haben wir die vorhandene Evidenz zu Artesunate Amivas dargestellt. Ich möchte hier kurz die wichtigsten Punkte herausstellen: Die Wirksamkeit von Artesunat wurde in verschiedenen Studien untersucht. Prospektiv randomisierte Studien bei Reiserückkehrern in Europa sind jedoch aus logistischen und ethischen Gründen nicht möglich. Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Artesunate Amivas wurde daher vor allem auf die Studien SEAQUAMAT und AQUAMAT Bezug genommen.

In diesen zwischen 2003 und 2010 in Afrika bzw. Asien durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Verabreichung von Artesunat im Vergleich mit Chinin, ebenfalls ein wirksames Mittel gegen Malaria, zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt. Auf der Basis einer metaanalytischen Zusammenfassung dieser und weiterer kleinerer Studien zeigt sich, dass Artesunat das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um circa 24 Prozent und bei Erwachsenen um circa 45 Prozent senken kann. Wie bereits erwähnt, ist Artesunat daher zum globalen Behandlungsstandard der initialen Therapie für schwere Malaria geworden.

Verschiedene andere Studien, in Afrika, Asien und den USA durchgeführt, zeigten dabei eine gute Verträglichkeit für Artesunat, wobei die genaue Abgrenzung von krankheitsbedingten Symptomen und unerwünschten Ereignissen im Hinblick auf den kritischen Zustand der Patienten mit schwerer Malaria nicht einfach ist. Bekannte Nebenwirkungen wie beispielsweise die verzögerte Hämolyse nach der Behandlung mit Artesunat sind aufgrund der Erfahrung der Ärzte mit dem Wirkstoff gut handhabbar und spielen im Vergleich zur Reduktion des Mortalitätsrisikos eine untergeordnete Rolle. Ansonsten listet die

Fachinformation eher unspezifische Nebenwirkungen, sodass Artesunat über ein bekanntes und verträgliches Sicherheitsprofil verfügt.

Zusammenfassend schließt das Orphan Drug Artesunat Amivas die bestehende therapeutische Lücke bei der initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern in Deutschland. Es ist das erste zugelassene GMP-konform hergestellte Produkt, mit dem betroffene Patienten in kritischem Zustand nun adäquat, sicher und leitlinienkonform versorgt werden können. Für die Ärzte werden mit Artesunate Amivas rechtliche Risiken minimiert, Großhändler und Krankenhäuser können es nun vorrätig halten, ohne dass eine Einfuhrgenehmigung oder eine ärztliche Bescheinigung erforderlich ist. Die Wirksamkeit von Artesunat ist dabei bereits seit über 20 Jahren bekannt. Im Vergleich mit Chinin kann das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um circa 24 Prozent und bei Erwachsenen um circa 45 Prozent gesenkt werden. Daher sehen wir trotz der bedauerlichen Umstände und Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung des G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Artesunat Amivas. – Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen und freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Jakob für Ihre Ausführungen. – Meine erste Frage schließt an das, was Sie gerade ausgeführt haben, und richtet sich an die beiden Kliniker. Sie haben berichtet, dass es in der Vergangenheit eine Versorgung mit diesem Wirkstoff gegeben hat, alternativ Behandlungen mit Chinin. Deshalb die Frage an Frau Professor B elard und Herrn Professor Ramharter: Wie werden in der klinischen Praxis Personen mit schwerer Malaria hier bei uns initial behandelt? Und dann, auch das hat Herr Jakob adressiert: Gibt es Unterschiede in der Behandlung von Kindern bzw. Jugendlichen gegenüber Erwachsenen? Ich wäre dankbar, wenn Sie uns da ein wenig mitnehmen können. Ich mache das jetzt seit 13 Jahren hier, es ist das erste Mal, dass ich Malaria auf dem Tisch habe. Wir haben allerlei Wirkstoffe und Krankheitsbilder behandelt, aber das ist etwas spannendes Neues. Vor diesem Hintergrund müssen wir bei null beginnen. Frau Professor B elard, bitte.

Frau Prof. Dr. B elard (DTG): Guten Tag in die Runde und vielen Dank für die Erteilung des Wortes. Es wurde gerade gesagt, dass Artesunat weltweit das Standardpräparat für die Behandlung der schweren Malaria darstellt und so auch von der WHO empfohlen ist und auch in den deutschen Leitlinien als erstes Wahlmedikament bei der schweren Malaria empfohlen wird. Es gibt keinen Unterschied zwischen der Behandlung pädiatrischer oder erwachsener Patienten. Allein die Dosierung muss k rpergewichtsadaptiert erfolgen.

Das Artesunat ist ein sehr schnell wirksames und sehr gut verträgliches Medikament, das sichtbar schnell eine klinische Besserung bei den Patienten herbeiführt und somit aktuell in Deutschland Standard der Therapie ist. Wie angekungen, stellt es die Ärzte vor rechtliche Schwierigkeiten, da dieses Präparat in Notfallsituationen eingesetzt werden muss. In denen bleibt selten Zeit für eine ausführliche Aufklärung über das hiesige, nicht zugelassene Präparat, das aus dem Ausland bezogen werden muss und dort unter Nicht-EU-Bedingungen hergestellt wird. Die Erfahrung mit dem Medikament Artesunat ist auf jeden Fall sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau B elard. – Herr Ramharter, haben Sie ergänzende Worte?

Herr Prof. Dr. Ramharter (DTG): Ja, ich kann ergänzen: Ich bin schon so alt, dass ich noch erlebt habe, dass wir mit Chinin behandelt haben. Viele der jüngeren Kollegen kennen das nicht mehr, weil alle Zentren auf das Artesunat umgestellt haben. Das Chinin ist deutlich langsamer wirksam, hat viel mehr Nebenwirkungen und zum Teil sogar mitunter lebensbedrohliche Nebenwirkungen, vor allem wenn man es mit multimorbiden Patienten zu tun hat, die vielleicht schon kardial Probleme, Komorbiditäten haben. In diesem Sinne ist für mich die Frage unstrittig, dass Artesunat für Kinder und für Erwachsene die Therapie der Wahl ist.

Etwas korrigierend zu dem einführenden Vortrag möchte ich sagen, dass nicht die überwiegende Zahl der Patienten eine schwere Malaria hat, sondern die Malaria kann sich schnell in eine schwere Malaria entwickeln, wenn sie nicht früh genug behandelt wird. Leider passiert es allzu oft, dass wir die Patienten erst sehen, wenn sie kritisch krank sind, wenn sie Nierenversagen haben und auf die Intensivstation kommen.

Das heißt, von unserer Seite her ist der Bedarf zu 100 Prozent gegeben, ein Artesunat zur Verfügung zu haben. Wir sind sehr froh, wenn wir diese rechtlichen Bedenken nicht mehr haben, die die Produkte bisher geboten haben, wo wir nicht sicherstellen können, dass die nach GMP-Vorgaben produziert wurden und dies sowohl den Arzt als auch den Patienten Risiken aussetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage: Sie haben einige Daten und Studien dargelegt. Wir haben keine Erkenntnis zu den unerwünschten Ereignissen. Vielleicht können Sie aus praktischer Erfahrung etwas zur anämischen Hämolyse zum Beispiel sagen und wie die Nebenwirkungen sind, was erwartbar ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer kann von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Ramharter, bitte.

Herr Prof. Dr. Ramharter (DTG): Das eine ist die Post-Artemisinin-Hämolyse. Die tritt durchaus regelhaft etwa zehn bis 14 Tage nach Therapiebeginn auf, wobei man sagen muss, dass das eigentlich ein Zeichen ist, dass diese Therapie gut wirkt. Die Therapie wirkt so schnell und reduziert die Parasitämie so rasch, dass viele Erythrozyten überbleiben, die nach etwa 10 Tagen zerfallen. Das sieht man beim Chinin nicht, weil das Chinin viel zu langsam wirkt. Das heißt, es ist eine unerwünschte Nebenwirkung, die inhärent dadurch besteht, dass diese Substanz so rasch wirkt.

Von den anderen Nebenwirkungen her ist aus meiner Sicht eigentlich das Einzige, das noch relevant ist, eine Hypersensitivität, die allerdings so selten auftritt, dass man das in einem Klinikerleben meistens nicht zu Gesicht bekommt. Die Schätzungen sind bei 1 : 1.000 oder noch weniger. Es sind weltweit, glaube ich, keine lebensbedrohlichen Zwischenfälle beschrieben. Insgesamt ist die Verträglichkeit von Artesunat um viele Klassen besser als die alternative Therapie Chinin, die eigentlich keine Alternative mehr darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ramharter. – Frau B elard, haben sie Ergänzungen?

Frau Prof. Dr. B elard (DTG): Keine Ergänzungen.

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

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. Ich habe noch eine Frage.

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

Frau Teupen: Die Zulassung ist für Kinder sehr weit, ich nehme an, ab jedem Alter. In der Fachinformation sind Kinder, Säuglinge unter sechs Monaten. Dazu gibt es keine Daten. Würden Sie diese Kinder trotzdem behandeln? Die Frage geht auch an die Klinikern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Ramharter (DTG): Das ist etwas für Frau B elard, sie ist Padiaterin

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau B elard, bitte.

Frau Prof. Dr. B elard (DTG): Gerade bei den kleineren Kindern ist es so, dass sie in ihrer Symptomatik noch schwerer zu beurteilen sind, was die Klassifizierung der schweren versus die unkomplizierte Malaria angeht. Gleichzeitig sind sie sehr gefährdet, schwere Verläufe zu

erleiden. Deshalb würden wir in einer Einzelfallentscheidung eher dazu tendieren, das Artesunat auch bei den jüngsten Patienten als eine Alternative einzusetzen, die sicherlich, wie gerade besprochen, mit höheren Nebenwirkungsprofilen einhergeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, zufrieden mit der Antwort?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Wenn es keine weiteren Fragen gibt, müssen wir auf der Basis dessen, was wir an nachgereichten Studien und was wir gerade gehört haben, schauen, was wir machen. Faktum ist: Es ist kein Dossier vorgelegt worden. Damit ist die Bewertung von Rechts wegen schon präjudiziert.

Aber unabhängig von der Bewertung ändert sich nichts daran, dass es dann im deutschen Versorgungskontext unkomplizierter zur Verfügung steht. Es wäre schön gewesen – wenn ich höre, dass es die Standardtherapie seit vielen Jahren ist –, wenn man einige belastbare Daten gehabt hätte, um zu einem echten, nicht quantifizierbaren oder sogar darüber hinausgehenden Zusatznutzen zu kommen. Aber die Rechtslage wird auf alle Fälle für diejenigen, die den Wirkstoff anwenden, einfacher werden.

Wenn es keine weiteren Fragen gibt, gebe ich, ich nehme an, Herr Jakob, Ihnen noch einmal die Möglichkeit, drei, vier Takte zu sagen. Aber es wird letztendlich darauf hinauslaufen, es ist der von der WHO und den Leitlinien empfohlene Therapiestandard. Wir haben gehört, das alternative Chinin haben jedenfalls jüngere Ärzte und Ärztinnen in der Anwendung nicht mehr erlebt. Aber wir haben keine Evidenz, die den Anforderungen des AMNOG genügt.

Sie haben gesagt, „nicht quantifizierbar“ sehen Sie. Es wird, weil kein Dossier vorliegt, ein unechter, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen sein. Aber darüber brauchen wir im Ergebnis nicht zu diskutieren. Herr Jakob, Sie dürfen das gerne wiederholen. – Das war für die Kollegen, die zugeschaltet sind, die den G-BA nicht so kennen. Wir haben selten den Fall, dass wir kein Dossier haben. Deshalb ist das etwas komisch. – Herr Jakob, bitte.

Herr Dr. Jakob (Ace Pharmaceuticals BV & Amivas Ireland): Danke, Herr Professor Hecken. Ich werde nur zwei Dinge dazu in dem Sinne wiederholen, dass das Orphan Drug Artesunate Amivas diese therapeutische Lücke in der Versorgung für Deutschland schließt. Es ist damit das erste zugelassene GMP-konform hergestellte Produkt in Deutschland, mit dem die Patienten in kritischem Zustand und adäquat sicher leitlinienkonform versorgt werden können.

Für die gesamten Kollegen, Ärzte, Krankenhäuser, Logistiken etc. wird es einfacher, und die rechtlichen Risiken sind minimiert. Die Wirksamkeit von Artesunate Amivas haben Sie super zusammengefasst. Es ist, das ist seit 20 Jahren bekannt, ... (akustisch unverständlich) und Chinin. Wie vorhin auch erwähnt, ist das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einer schweren Malaria um circa 24 Prozent und bei Erwachsenen um 45 Prozent gesenkt worden. – Das in dem Sinne von der Seite des pharmazeutischen Herstellers als Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wie gesagt, was herauskommen wird, ist relativ klar, trotzdem danke schön. Mir war in dieser Drastik nicht klar, dass wir es hier mit dem Standardprodukt in der Versorgung zu tun haben. Aber ich habe Jura studiert, vor diesem Hintergrund verzeihen Sie es mir bitte. Ich habe in manchen Fällen einen Platz für Chininbehandlungen gesehen. Aber dass das hier so durchgängig ist, habe ich jetzt dazu gelernt. Damit wissen wir jetzt etwas über Malaria und hoffen, dass wir davon verschont bleiben. Ganz herzlichen Dank an die beiden Kliniker. Herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie werden die Bewertung bekommen, die ich schon angedeutet habe. Damit wünsche ich Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:26 Uhr