



IQWiG-Berichte – Nr. 1328

**Remdesivir
(COVID-19, ohne zusätzliche
Sauerstoffzufuhr, erhöhtes
Risiko für schweren Verlauf) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-04
Version: 1.0
Stand: 11.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.01.2022

Interne Auftragsnummer

A22-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Manfred Gogol, Alterstraumazentrum, Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Heidi Hauer und 1 weitere Person.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Nadja Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Kirsten Janke
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

Schlagwörter

Remdesivir, COVID-19, Nutzenbewertung, NCT04501952

Keywords

Remdesivir, COVID-19, Benefit Assessment, NCT04501952

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	26
2.4.3 Ergebnisse	27
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	35
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	35
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	40
3.2.1 Behandlungsdauer	40
3.2.2 Verbrauch	40
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	41
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	41
3.2.6	Versorgungsanteile	41
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	42
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	42
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	43
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
5	Literatur	47
Anhang A	Suchstrategien.....	50
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	51
Anhang C	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Zusätzlicher Sauerstoffbedarf, Bedarf mechanischer Beatmung)	55
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir	3
Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	13
Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo	18
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo	21
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo	26
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	28
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Remdesivir vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	32
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	33
Tabelle 16: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	36
Tabelle 18: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	42
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	43
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	44
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo	52
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo	53
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (DAIDS Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	53
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	54
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo.....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FLU-PRO	Influenza Patient Reported Outcome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NIH	National Institutes of Health
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remdesivir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.01.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remdesivir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.01.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wird die Studie GS9012 herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie GS9012 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-3-Studie zur ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) Infektion eingeschlossen, die entweder mittels Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-Test oder Antigentest ≤ 4 Tage vor dem Screening nachgewiesen wurde. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durfte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr notwendig oder zu erwarten sein. Weiterhin mussten die COVID-19-Erkrankten mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sein. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Hospitalisierung (definiert als Akutversorgung ≥ 24 Stunden) aufgrund von COVID-19 sowie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisierte Patientinnen und Patienten waren aus der Studie ausgeschlossen. Dementsprechend wurde in der Studie ausschließlich die ambulante Behandlung mit Remdesivir untersucht. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen. Demzufolge wurden in der Studie GS9012 ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet.

Insgesamt wurden 584 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Remdesivir (N = 292) oder Placebo (N = 292) zufällig zugeteilt, wobei nur 279 vs. 283 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Kontrollarm) mindestens eine Behandlung erhielten.

Die Behandlung mit Remdesivir erfolgte für den überwiegenden Teil der Interventionsgruppe gemäß Fachinformation.

Die Studie wurde überwiegend in Studienzentren in den USA durchgeführt und aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen, der erhöhten Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper als Alternative zu Placebo und des erhöhten Anteils an Impfungen bei Hochrisikopatienten vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 1264) beendet.

Primäre Endpunkte der Studie sind der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aufgrund jeglicher Ursache bis Tag 28 sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität. Die Endpunkte sollten bis Tag 28 beobachtet werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei einer leicht bis moderat symptomatischen COVID-19-Erkrankung sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen. Gemäß G-BA ist zudem die klinische Bedeutung der monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell nicht beurteilbar.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie GS9012 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase der COVID-19-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren. Allerdings wird diesen Therapieoptionen gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie GS9012 nicht erlaubt waren, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Einschränkungen der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits einen Impfschutz auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduziert. Die Impfung führt zudem zu einer veränderten Immunantwort der Patientinnen und Patienten. Daher ist ein Evidenztransfer der vorliegenden Daten auf Geimpfte ohne zusätzliche Studien bei Geimpften nicht sinnvoll. Somit sind auf Basis der Studie ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für ungeimpfte Patientinnen und Patienten möglich.

Darüber hinaus bleibt auf Basis der Angaben im Dossier unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten infiziert waren. Gemäß Angaben im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) war keiner der

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, für die eine Genotypisierung vorlag, mit der Virusvariante Delta infiziert. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung ebenfalls noch nicht vor. Das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung kann sich je nach Virusvariante, mit der die Patientinnen und Patienten infiziert sind, unterscheiden. So ist nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) der erneute Anstieg der Hospitalisierungen während der Omikron-Welle im Verhältnis zu den Gesamtfallzahlen deutlich schwächer als während der ersten 4 COVID-19-Wellen. Dies wird neben der Wirksamkeit der Impfung auch auf die grundsätzlich geringere Krankheitsschwere bei Infektionen durch die Omikron-Variante zurückgeführt. Darüber hinaus ist unabhängig von der Frage, wie hoch das Risiko für eine Hospitalisierung bei Infektion mit einem Virus der Omikron-Variante im Vergleich zur Alpha- oder Delta-Variante ist, zunächst unklar, ob Remdesivir die Virusreplikation bei einer Infektion mit der Omikron-Variante in ähnlichem Ausmaß hemmen kann wie gegenüber der bzw. den in der Studie untersuchten Varianten. Der pU verweist hierzu auf erste Laborergebnisse, die zeigen, dass Remdesivir auch gegen die Omikron-Variante aktiv sei. Dies zeigt sich auch in den kürzlich publizierten Daten einer belgischen Arbeitsgruppe. Prinzipiell sind zudem Resistenzbildungen gegenüber Remdesivir denkbar und in Einzelfällen auch beschrieben. Allerdings liegen trotz der weltweit hohen Anzahl an Omikron-Infektionen für diese Variante noch keine Resistenzberichte vor.

Zudem liegen im Dossier keine Angaben zum Serostatus der ungeimpften Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss vor. Aufgrund des Durchführungszeitraums der Studie in einer frühen Welle der Pandemie (09/2020 bis 05/2021) ist anzunehmen, dass die Anzahl an seropositiven Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Situation zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung eher gering war. Da sich der Serostatus der Patientinnen und Patienten auf das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung auswirkt, bleibt unklar, ob sich die in der Studie GS9012 beobachteten Effekte uneingeschränkt auf die aktuelle Situation in Deutschland mit einem ggf. höheren Anteil an seropositiven Patientinnen und Patienten übertragen lassen.

Insgesamt ist in der vorliegenden Situation ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten der Studie GS9012 auf ungeimpfte Patientinnen und Patienten mit einer Infektion mit einer der derzeit bekannten und vorherrschenden Virusvarianten möglich. Die beschriebenen Unsicherheiten zu den Virusvarianten wie auch dem im Pandemieverlauf veränderten Serostatus werden aber beim Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie GS9012 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der Endpunkte SUEs und schwere UEs als niedrig eingestuft.

Für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 sind auf Basis der vorliegenden Daten der Studie GS9012 keine Aussagen möglich. Die nachfolgende

Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich daher ausschließlich auf die in die Studie eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten.

Für ungeimpfte Patientinnen und Patienten werden die Ergebnisse der Studie GS9012 auf die aktuelle Situation übertragen. Allerdings bestehen wie oben beschrieben Unterschiede zwischen der Studienpopulation bei den zum jeweiligen Zeitpunkt vorherrschenden Virusvarianten wie auch dem Serostatus.

Aus diesem Grund lässt sich das Ausmaß, beispielsweise für einen Zusatznutzen, für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht quantifizieren. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für SUEs und schwere UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Remdesivir. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt

für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für die Studienpopulation ein positiver Effekt von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19.

Wie oben beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für ungeimpfte Patientinnen und Patienten. Für geimpfte Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor und ein Evidenztransfer ist aufgrund der beschriebenen Unterschiede bei der Immunantwort in Abhängigkeit vom Impfstatus nicht möglich.

Für ungeimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Remdesivir.

Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geimpfte Patientinnen und Patienten^f: Zusatznutzen nicht belegt ▪ ungeimpfte Patientinnen und Patienten^g: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>f. mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>g. keine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Remdesivir (Stand zum 30.12.2021)
- bibliografische Recherche zu Remdesivir (letzte Suche am 27.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Remdesivir (letzte Suche am 08.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Remdesivir (letzte Suche am 14.12.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Remdesivir (letzte Suche am 27.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
GS9012	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5,6]	ja [7,8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS9012	RCT, doppelblind, parallel	<p>ungeimpfte Jugendliche^b oder Erwachsene mit bestätigter COVID-19-Erkrankung^c</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 60 Jahre mit ≥ 1 präexistierenden Risikofaktor^d für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung oder ▫ ≥ 60 Jahre ▪ ≥ 1 COVID-19-Symptom^e ▪ ohne Notwendigkeit für eine derzeitige oder voraussichtliche Sauerstoffgabe ▪ ohne derzeitige Notwendigkeit einer Hospitalisierung (Akutversorgung ≥ 24 Stunden^f) 	<p>Remdesivir (N = 292)^g</p> <p>Placebo (N = 292)^g</p>	<p>Screening: ≤ 2 Tage</p> <p>Behandlung: 3 Tage</p> <p>Beobachtung: 28 Tage</p>	<p>64 Zentren in: Dänemark, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>09/2020–05/2021^h</p> <p>Datenschnitt: 12.08.2021</p>	<p>primär: kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aufgrund jeglicher Ursache bis Tag 28, UEs</p> <p>sekundär: Gesamt mortalität, Morbidität</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Einschluss von Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre und < 18 Jahre mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg ab Protokoll Amendment 1 (11.08.2020) möglich.</p> <p>c. Die SARS-CoV-2-Infektion musste entweder durch einen Nukleinsäure-Nachweis (z. B. PCR) oder einen Antigentest ≤ 4 Tage vor dem Screening bestätigt werden.</p> <p>d. Risikofaktoren waren entweder chronische Lungenerkrankung, Bluthochdruck, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas (BMI ≥ 30), immungeschwächter Zustand, chronische leichte oder mittelschwere Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, gegenwärtige Krebserkrankung oder Sichelzellanämie.</p> <p>e. z. B. Fieber, Husten, Ermüdung, Kurzatmigkeit, Hals-, Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen seit ≤ 7 Tagen vor Randomisierung</p> <p>f. Die zeitliche Einschränkung wurde mit Protokoll Amendment 2 (06.11.2020) eingeführt.</p> <p>g. 13 vs. 9 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Kontrollarm) erhielten keine Behandlung</p> <p>h. Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von 584 der geplanten 1264 Patientinnen und Patienten abgebrochen, aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen, der erhöhten Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper als Alternative zu Placebo und des erhöhten Anteils an Impfungen bei Hochrisikopatienten.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
GS9012	Remdesivir i. v.: 200 mg an Tag 1, gefolgt von 100 mg/Tag an Tag 2 und Tag 3 ^a	Placebo an den Tagen 1–3 ^a
Abbruch der Behandlung bei infusionsbedingten systemischen Reaktionen \geq Grad 2, infusionsbedingten lokalen Reaktionen \geq Grad 3 oder Beeinträchtigung der Leberfunktion ^b		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ SARS-CoV-2- oder COVID-19-Impfstoffe ▪ zugelassene oder in Prüfung befindliche Wirkstoffe mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Aktivität gegen das SARS-CoV-2-Virus einschließlich zugelassener HIV-Proteaseinhibitoren wie u. a. Lopinavir/Ritonavir und Interferon^c ▪ Hydroxychloroquin oder Chloroquin ▪ starke Induktoren des P-Glykoproteins (z. B. Rifampin oder pflanzliche Medikamente) 		
<p>a. als Infusion verabreicht über 30 Minuten; um infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden konnte die Dauer der Infusion auf maximal 120 Minuten erhöht werden.</p> <p>b. Ein Therapieabbruch erfolgte bei Beeinträchtigung der Leberfunktion (ALT oder AST \geq 5-facher ULN oder ALT $>$ 3-facher ULN und Totalbilirubin $>$ 2-facher ULN [bestätigt durch wiederholte Testung])</p> <p>c. Die Verwendung dieser Medikamente für ein zugelassenes Anwendungsgebiet abgesehen von der SARS-CoV-2-Infektion ist nicht verboten.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HIV: humanes Immundefizienzvirus; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; ULN: oberer Normwert</p>		

Bei der Studie GS9012 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-3-Studie zur ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) Infektion eingeschlossen, die entweder mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Test oder Antigentest \leq 4 Tage vor dem Screening nachgewiesen wurde. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durfte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr notwendig oder zu erwarten sein. Weiterhin mussten die COVID-19-Erkrankten mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder \geq 60 Jahre alt sein. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Hospitalisierung (definiert als Akutversorgung \geq 24 Stunden) aufgrund von COVID-19 sowie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisierte Patientinnen und Patienten waren aus der Studie ausgeschlossen. Dementsprechend wurde in der Studie ausschließlich die ambulante Behandlung mit Remdesivir untersucht. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, aus der Studie ausgeschlossen. Demzufolge wurden in der Studie GS9012 ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet.

Insgesamt wurden 584 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Remdesivir (N = 292) oder Placebo (N = 292) zufällig zugeteilt, wobei nur 279 vs. 283 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Kontrollarm) mindestens eine Behandlung

erhielten. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung (ja/nein), Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) und Region (USA vs. außerhalb der USA) durchgeführt.

Die Behandlung mit Remdesivir erfolgte für den überwiegenden Teil der Interventionsgruppe gemäß Fachinformation [9]. Grundsätzlich sollte die Behandlung innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden. Einige Patientinnen und Patienten in der Studie (etwa 6 %) wiesen jedoch bereits für > 7 Tage vor Behandlungsbeginn Symptome auf (siehe Tabelle 9). Zudem ist Remdesivir ausschließlich zur Behandlung von Erwachsenen zugelassen. In die Studie GS9012 wurden allerdings auch wenige Jugendliche (≥ 12 Jahre und < 18 Jahre; Körpergewicht ≥ 40 kg) eingeschlossen (insgesamt 8 [1,4 %] Jugendliche, siehe Tabelle 9). Da der pU keine Auswertungen für die gemäß Fachinformation behandelte Teilpopulation der Studie vorlegt, gehen sowohl die Jugendlichen als auch die Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn > 7 Tage vor Beginn der Behandlung in die vorliegenden Auswertungen ein. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Abweichungen bei wenigen Patientinnen und Patienten keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Die Studie wurde überwiegend in Studienzentren in den USA durchgeführt und aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen, der erhöhten Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper als Alternative zu Placebo und des erhöhten Anteils an Impfungen bei Hochrisikopatienten vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl ($n = 1264$) beendet.

Primäre Endpunkte der Studie sind der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aufgrund jeglicher Ursache bis Tag 28 sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität. Die Endpunkte sollten bis Tag 28 beobachtet werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei einer leicht bis moderat symptomatischen COVID-19-Erkrankung sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation / Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen. Gemäß G-BA ist zudem die klinische Bedeutung der monoklonalen Antikörper Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell nicht beurteilbar.

Gemäß den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellen Leitlinien liegen neben symptomatischen supportiven Maßnahmen nur wenige Empfehlungen zur Therapie in der

Frühphase der COVID-19-Erkrankung bei einem hohen Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf vor. Gemäß der S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), mit Stand 04.02.2022 [10], und der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19, mit Stand 28.02.2022 [11], stehen für COVID-19-Erkrankte ohne Impfschutz mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf folgende antivirale Substanzen als Therapieoptionen zur Verfügung: der SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper Sotrovimab, sowie die Wirkstoffe Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir. Nicht alle diese Optionen sind zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung für die Behandlung von COVID-19-Erkrankten in Deutschland zugelassen, wie beispielsweise Molnupiravir. Die europäische Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir ist am 28.01.2022 erfolgt.

In den Leitlinien wird diesen Substanzen allerdings lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Dies wird vor allem durch das Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität und der gesteigerten Immunkompetenz der Bevölkerung begründet, welche durch Impfung sowie vorangegangene Virusexposition gefördert wird. Dementsprechend beinhaltet eine frühere Leitlinienversion der DEGAM [12] beispielsweise auch Empfehlungen zu weiteren monoklonalen Antikörpern, die gegen andere Virusvarianten abgesehen von Omikron wirksam sind. Insgesamt ist das aktuelle Risiko wegen einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben gemäß Angaben in der S3-Leitlinie aus den oben genannten Gründen nur schwer quantifizierbar [11]. Die Auswahl der geeigneten Therapie sollte gemäß Leitlinien als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von individuellem Risikoprofil, Immunisierungsstatus, Verfügbarkeit und Kontraindikationen erfolgen.

Verabreichte Begleittherapien in der Studie GS9012

In der Studie GS9012 war der Einsatz von zugelassenen oder sich in Prüfung befindlichen antiviralen Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2 gemäß Studienplanung nicht erlaubt. Dazu gehörten auch die humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Proteaseinhibitoren wie unter anderem Lopinavir/Ritonavir und Interferon, die nicht zur Behandlung von COVID-19 eingesetzt werden durften, sowie weitere Wirkstoffe wie Hydroxychloroquin oder Chloroquin. Dementsprechend war auch der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen SARS-CoV-2 oder weiterer antiviraler Wirkstoffe nicht erlaubt bzw. die Substanzen standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zur Verfügung. Darüber hinaus gab es keine weiteren Einschränkungen oder spezifischen Vorgaben für die Begleitbehandlung im Interventions- sowie Kontrollarm. Auch zur Behandlung bei einem Fortschreiten der Erkrankung im Studienverlauf gab es gemäß Studienplanung keine Einschränkungen oder Vorgaben für den Einsatz von medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapien.

Angaben zu den Wirkstoffen, die $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm als Begleittherapie erhielten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Remdesivir N ^a = 279	Placebo N ^a = 283
GS9012		
Gesamt	260 (93)	267 (94)
Paracetamol	50 (18)	56 (20)
Ascorbinsäure	49 (18)	50 (18)
Acetylsalicylsäure	42 (15)	56 (20)
Salbutamol	41 (15)	44 (16)
Metformin	35 (13)	38 (13)
Colecalciferol	32 (11)	32 (11)
Lisinopril	32 (11)	31 (11)
Ibuprofen	31 (11)	30 (11)
Atorvastatin	28 (10)	28 (10)
Zink	25 (9)	29 (10)
Vitamin D	23 (8)	28 (10)
Omeprazol	25 (9)	24 (8)
Vitamine	18 (6)	26 (9)
Amlodipin	18 (6)	25 (9)
Losartan	20 (7)	17 (6)
Salbutamolsulfat	17 (6)	19 (7)
Hydrochlorothiazid	15 (5)	19 (7)
Levothyroxin	18 (6)	16 (6)
Ondansetron	17 (6)	15 (5)
Montelukast	16 (6)	14 (5)
Azithromycin	16 (6)	12 (4)
Fluticason	7 (3)	19 (7)
Simvastatin	13 (5)	13 (5)
Metoprolol	16 (6)	9 (3)
Rosuvastatin	13 (5)	11 (4)
Benzonat	9 (3)	14 (5)
Zinksulfat	14 (5)	9 (3)
Atenolol	7 (3)	13 (5)
a. Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (292 vs. 292 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert).		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Begleittherapie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie GS9012 insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Spezifische therapeutische Maßnahmen wie z. B. Dexamethason oder eine zusätzliche Sauerstoffgabe

wurden im Studienverlauf nur bei wenigen Patientinnen und Patienten eingesetzt (Dexamethason: 6 vs. 5 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm; zusätzliche Sauerstoffgabe: 1 vs. 5 Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, siehe auch Anhang C). Diese Therapien werden allerdings auch erst in späteren Phasen der COVID-19-Erkrankung empfohlen. Monoklonale Antikörper und andere antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 wurden entsprechend der Studienplanung nicht eingesetzt.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie GS9012 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase der COVID-19-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht erlaubt waren. Allerdings wird diesen Therapieoptionen wie oben beschrieben gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie GS9012 nicht erlaubt waren, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Remdesivir N^a = 279	Placebo N^a = 283
GS9012		
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (15)	51 (15)
Alter [Jahre], n (%)		
< 18	3 (1)	5 (2)
≥ 18 – < 60	193 (69)	191 (67)
≥ 60	83 (30)	87 (31)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	49 / 51
Region, n (%)		
Europa	15 (5)	16 (6)
USA	264 (95)	267 (94)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn [Tage], Median [Q1; Q3]	5 [3; 6]	5 [4; 6]
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn, n (%)		
≤ 7 Tage	264 (95)	267 (94)
> 7 Tage	15 (5)	16 (6)
Bewohner einer Pflegeeinrichtung, n (%)	8 (3)	7 (2)
Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf, n (%)		
chronische Lungenerkrankung	67 (24)	68 (24)
Hypertension	138 (49)	130 (46)
kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung	20 (7)	24 (8)
Diabetes mellitus	173 (62)	173 (61)
Übergewicht (BMI ≥ 30)	154 (56)	156 (55)
immungeschwächter Zustand	14 (5)	9 (3)
chronische milde/moderate Nierenerkrankung	7 (3)	11 (4)
chronische Lebererkrankung	1 (< 1)	1 (< 1)
gegenwärtige Krebserkrankung	12 (4)	18 (6)
Sichelzellanämie	0 (0)	0 (0)
≥ 60 Jahre	83 (30)	87 (31)
Anzahl an Risikofaktoren für schweren COVID-19-Verlauf, n (%)		
0	3 (1)	5 (2)
1	73 (26)	71 (25)
≥ 2	203 (73)	207 (73)
positiver PCR-Test zu Studienbeginn, n (%)	217 (78)	214 (76)
Therapieabbruch, n (%) ^b	6 (2)	14 (5)
Studienabbruch, n (%) ^c	13 (5)	11 (4)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Remdesivir N ^a = 279	Placebo N ^a = 283
a. Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (292 vs. 292 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Patientenentscheidung (1,1 % vs. 1,8 %), UE (0,4 % vs. 2,1 %)		
c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Lost-to-follow-up (2,5 % vs. 0,7 %), Einverständnis zurückgezogen (1,8 % vs. 1,4 %), UE (0 vs. 1,1 %)		
BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 50 Jahre alt. Der Anteil an Männern war mit etwa 52 % etwas höher als der Anteil an Frauen. Im Median lagen Symptome bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen 5 Tage vor Behandlungsbeginn vor. Die häufigsten Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf waren Diabetes mellitus (62 %), Übergewicht (55 %) und Hypertension (48 %). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies ≥ 2 Risikofaktoren (73 %) für einen schweren Verlauf auf. Die Durchführung der Studie erfolgte maßgeblich in Studienzentren der USA mit etwa 95 % amerikanischen Patientinnen und Patienten. Ein geringer Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (3 %) war in Pflegeeinrichtungen untergebracht.

Die Diagnose der SARS-CoV-2-Infektion konnte zu Studieneinschluss mittels PCR oder Antigen-Test erfolgen. Angaben dazu, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten welche Testmethode eingesetzt wurde, liegen nicht vor. Insbesondere wenn sich therapeutische Konsequenzen ableiten, sollte idealerweise eine Bestätigung der Infektion mittels PCR-Test erfolgen. Allerdings ist laut DEGAM bei erschöpften PCR-Testkapazitäten ein Therapiebeginn auf der Basis von Symptomen und positivem Antigen-Schnelltest ebenfalls möglich [10]. Für etwa 3 Viertel der Patientinnen und Patienten in der Studie lag ein positiver PCR-Test zu Studienbeginn vor.

Einschränkungen der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits einen Impfschutz auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung reduziert. Die Impfung führt zudem zu einer veränderten Immunantwort der Patientinnen und Patienten. Zwar scheint die unmittelbare Virusreplikation nach Infektion zwischen geimpften und ungeimpften Patientinnen und Patienten ähnlich zu verlaufen [13]. Allerdings ist davon

auszugehen, dass die Immunreaktion bei Geimpften deutlich schneller erfolgt [14,15], sodass unklar ist, ob eine Hemmung der Virusreplikation durch Remdesivir bei diesen Patientinnen und Patienten zu einem spürbaren Mehrwert bezogen auf die Krankheitsfolgen führt. Ein Evidenztransfer der vorliegenden Daten auf Geimpfte ist daher ohne zusätzliche Studien bei Geimpften nicht sinnvoll. Somit sind auf Basis der Studie ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für ungeimpfte Patientinnen und Patienten möglich.

Darüber hinaus bleibt auf Basis der Angaben im Dossier unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten infiziert waren und für wie viele Patientinnen und Patienten überhaupt eine Genotypisierung des Virus vorlag. Gemäß Angaben im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) war keiner der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, für die eine Genotypisierung vorlag, mit der Virusvariante Delta infiziert [8]. Aufgrund des Durchführungszeitraums der Studie in einer frühen Welle der Pandemie (09/2020 bis 05/2021) ist anzunehmen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Virusvarianten infiziert war, die vor der Verbreitung der Virusvariante Delta kursierten. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorherrschende Virusvariante Omikron lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor. Das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung kann sich je nach Virusvariante, mit der die Patientinnen und Patienten infiziert sind, unterscheiden. So ist nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) der erneute Anstieg der Hospitalisierungen während der Omikron-Welle im Verhältnis zu den Gesamtfallzahlen deutlich schwächer als während der ersten 4 COVID-19-Wellen. Dies wird neben der Wirksamkeit der Impfung auch auf die grundsätzlich geringere Krankheitsschwere bei Infektionen durch die Omikron-Variante zurückgeführt [16].

Darüber hinaus ist unabhängig von der Frage, wie hoch das Risiko für eine Hospitalisierung bei Infektion mit einem Virus der Omikron-Variante im Vergleich zur Alpha- oder Delta-Variante ist, zunächst unklar, ob Remdesivir die Virusreplikation bei einer Infektion mit der Omikron-Variante in ähnlichem Ausmaß hemmen kann wie gegenüber der bzw. den in der Studie untersuchten Varianten. Der pU verweist hierzu auf erste Laborergebnisse, die zeigen, dass Remdesivir auch gegen die Omikron-Variante aktiv sei (verfügbar als Preprint [17]). Dies zeigt sich auch in den kürzlich publizierten Daten einer belgischen Arbeitsgruppe [18]. Prinzipiell sind zudem Resistenzbildungen gegenüber Remdesivir denkbar [19] und in Einzelfällen auch beschrieben [20]. Allerdings liegen trotz der weltweit hohen Anzahl an Omikron-Infektionen für diese Variante noch keine Resistenzberichte vor.

Zudem liegen im Dossier keine Angaben zum Serostatus der ungeimpften Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss vor. Aufgrund des Durchführungszeitraums der Studie in einer frühen Welle der Pandemie (09/2020 bis 05/2021) ist anzunehmen, dass die Anzahl an seropositiven Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Situation zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung eher gering war. Da sich der Serostatus der Patientinnen und Patienten auf das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung auswirkt, bleibt unklar, ob sich die in der Studie GS9012 beobachteten Effekte uneingeschränkt auf die aktuelle Situation

in Deutschland mit einem ggf. höheren Anteil an seropositiven Patientinnen und Patienten übertragen lassen.

Insgesamt ist in der vorliegenden Situation ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten der Studie GS9012 auf ungeimpfte Patientinnen und Patienten mit einer Infektion mit einer der derzeit bekannten und vorherrschenden Virusvarianten möglich. Die beschriebenen Unsicherheiten zu den Virusvarianten wie auch dem im Pandemieverlauf veränderten Serostatus werden aber beim Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
GS9012	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird in der Studie GS9012 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie GS9012 auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an und begründet dies mit der Vergleichbarkeit der Studienpopulation und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population. So handele es sich bei dem relevanten Anwendungsgebiet um Patientinnen und Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe im deutschen Versorgungskontext seien laut Robert Koch-Institut (RKI) unter anderem ältere Personen, mit stetig steigendem Risiko ab etwa 50 bis 60 Jahren und Personen mit besonderen Grunderkrankungen, wie beispielsweise Herz-Kreislauf-erkrankungen, Diabetes, Erkrankungen des Atmungssystems, der Leber, der Niere, Krebserkrankungen, Adipositas oder ein geschwächtes Immunsystem. Diese Faktoren entsprechen aus Sicht des pU den Einschlusskriterien der Studie GS9012. Die Studie wurde in Dänemark, Spanien, im Vereinigten Königreich und in erster

Linie in den USA durchgeführt, also aus Sicht des pU in westlichen Industrienationen mit hochentwickelten Gesundheitssystemen mit vergleichbarem Zugang zu Behandlungen sowie ärztlicher und stationärer Versorgung wie in Deutschland. In der Studie GS9012 liegt das mediane Alter knapp über 50 Jahren, zudem wurden mehr Männer eingeschlossen. Der mediane BMI liegt bei 31 kg/m², die meisten Patientinnen und Patienten litten unter Adipositas und wiesen mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf auf. Auch dies entspricht aus Sicht des pU den Charakteristika der Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext, für die Remdesivir zugelassen wird.

Weiterhin führt der pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus, dass die Erfassung der Mortalität und UEs objektiv bzw. nach vorab definierten und standardisierten Kriterien sowie unabhängig vom Studienort erfolgte. Bezüglich der Übertragbarkeit für Morbiditätsendpunkte diskutiert der pU die Vorgaben der deutschen S3-Leitlinie im Vergleich mit der in der USA geltenden National Institutes of Health (NIH)-Leitlinie. In der Gesamtschau geht der pU von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aller vorgelegten Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext aus. Unterschiede beim Impfstatus, dem Serostatus und den zu den unterschiedlichen Pandemiezeitpunkten vorherrschende Virusvarianten thematisiert der pU im Rahmen seiner Diskussion zur Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht. In Abschnitt 4.4.2 in Modul 4A gibt er lediglich an, dass Laborergebnisse darauf hindeuten, dass Remdesivir auch gegen die Omikron-Variante aktiv sei.

Die insgesamt eingeschränkte Übertragbarkeit auf die aktuelle Pandemiesituation in Deutschland ist im vorangegangenen Abschnitt detailliert erläutert.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung aufgrund von COVID-19
 - Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome [DAIDS]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ^a	Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE ^s ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Spezifische UEs
GS9012	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e

a. operationalisiert gemäß Protokoll Amendment 2 (06.11.2020) als Akutversorgung von ≥ 24 Stunden
b. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (definiert als PT Ageusia, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie).
c. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3 .
d. Endpunkt nicht erhoben
e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Endpunkte zur Morbidität

In der Studie GS9012 wurden folgende Morbiditätsendpunkte erhoben: Symptomatik erhoben mittels Influenza Patient Reported Outcome (FLU-PRO) PLUS Fragebogen, Hospitalisierung

aufgrund von COVID-19, Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache, medizinische Visite, zusätzlicher Sauerstoffbedarf, Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache sowie Bedarf mechanischer Beatmung.

Symptomatik erhoben mittels FLU-PRO Plus

Die Symptomatik sollte laut Studienprotokoll mittels COVID-19-adaptierten FLU-PRO-Plus-Fragebogen erfasst werden, falls dieser verfügbar war. Der pU stellt Ergebnisse zum FLU-PRO Plus ausschließlich in Anhang 4-G zu Modul 4 A dar und zieht diese nicht für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Der pU legt weder den Fragebogen selbst noch Informationen zur Validität des Fragebogens in der vorliegenden Indikation vor. In Modul 4 A des Dossiers führt der pU aus, dass die 1. Erhebung gemäß Studienprotokoll vor der 1. Infusion der Studienmedikation erfolgen sollte. Dies wurde allerdings nur bei einem geringen Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umgesetzt (22 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die den Fragebogen an Tag 1 (vor oder nach der 1. Dosis) ausgefüllt haben, belief sich auf 59 %. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, warum der Anteil der Erhebungen zu Baseline derart gering ist, obwohl der Fragebogen gemäß Angaben in der Publikation zur Studie [7] bereits 1 Monat nach Studienbeginn verfügbar war. Aufgrund der fehlenden Angaben zur Validität des Fragebogens sowie zu den Gründen für die insgesamt geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Erhebung bereits zu Baseline ist eine Einschätzung der Eignung des Instrumentes und der Verwertbarkeit der Ergebnisse nicht möglich.

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 / aufgrund jeglicher Ursache

Die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 war seit Amendment 2 des Studienprotokolls (06.11.2020) über eine stationäre Akutversorgung von ≥ 24 Stunden definiert. Darüber hinaus liegen keine Angaben dazu vor, unter welchen Bedingungen eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 erfolgte. Der pU beschreibt in Modul 4 A des Dossiers, dass die Hospitalisierung in der Studie nach Ermessen des Prüfarztes erfolgte und in der Studie keine klaren Kriterien für eine Hospitalisierung vorgegeben wurden. Die Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache war im Gegensatz zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 nicht präspezifiziert. Zudem bleibt unklar, ob diese ebenfalls mit einem zeitlichen Mindestkriterium verbunden war. Die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache wird ergänzend dargestellt.

Weitere Endpunkte zur Morbidität

Auch die weiteren Morbiditätsendpunkte waren im Studienprotokoll nicht genauer operationalisiert. Beispielsweise wurde nicht nach der Art der Sauerstoffgabe oder der Art der Beatmung unterschieden. Zudem war nicht näher definiert, wann eine Sauerstoffgabe oder eine mechanische Beatmung bzw. eine intensivmedizinische Behandlung erfolgen sollte. Gemäß Studienplanung wurden diese Endpunkte unabhängig davon erhoben, ob ein Zusammenhang mit der COVID-19-Erkrankung vorlag. Zudem ist davon auszugehen, dass einige Ereignisse in

mehreren der genannten Endpunkte erfasst werden. Als weiterer Morbiditätsendpunkt wird für die vorliegende Nutzenbewertung neben der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 der Bedarf einer intensivmedizinischen Behandlung aufgrund jeglicher Ursache herangezogen, da die Aufnahme auf eine Intensivstation eine weitere Krankheitsprogression darstellt. Die Endpunkte zusätzlicher Sauerstoffbedarf sowie mechanische Beatmung werden ergänzend in Anhang C dargestellt.

Der Endpunkt medizinische Visite, operationalisiert als persönlicher Kontakt der Patientin oder des Patienten mit medizinischem Personal, wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies ist darin begründet, dass ein Kontakt der Patientin oder des Patienten mit medizinischem Personal nicht zwingend mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Verschlechterung der Symptome einhergeht. Zudem wird davon ausgegangen, dass über die Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 bereits der überwiegende Teil der medizinischen Visiten erfasst wird.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ^a	Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE ^s ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Spezifische UEs
GS9012	N	N	N	N	– ^d	H ^e	H ^c	N ^f	–

a. operationalisiert gemäß Protokoll Amendment 2 (06.11.2020) als Akutversorgung von ≥ 24 Stunden

b. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (definiert als PT Ageusia, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie).

c. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3 .

d. Endpunkt nicht erhoben

e. Die Auswertungen berücksichtigen zwar nicht die Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden. Aufgrund der breitgefächerten COVID-19-Symptomatik kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Ereignisse enthalten sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

f. Es sind keine UEs aufgetreten, die zum Abbruch führten, die vom pU nicht als erkrankungsbezogen eingestuft wurden.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, Bedarf intensivmedizinischer Betreuung und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 sind auf Basis der vorliegenden Daten der Studie GS9012 keine Aussagen möglich (siehe Abschnitt 2.3.2). Die nachfolgende Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich daher ausschließlich auf die in die Studie eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten.

Für ungeimpfte Patientinnen und Patienten werden die Ergebnisse der Studie GS9012 auf die aktuelle Situation übertragen. Allerdings bestehen wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben Unterschiede zwischen der Studienpopulation bei den zum jeweiligen Zeitpunkt vorherrschenden Virusvarianten wie auch dem Serostatus.

Aus diesem Grund lässt sich das Ausmaß, beispielsweise für einen Zusatznutzen, für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht quantifizieren.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Remdesivir mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs, häufigen schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs, inklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuften Ereignisse, sind in Anhang B dargestellt. Ergänzende Ergebnisse zu den Morbiditätseindpunkten zusätzlicher Sauerstoffbedarf und Bedarf mechanischer Beatmung werden in Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
GS9012					
Mortalität					
Gesamtmortalität	279	0 (0)	283	0 (0)	–
Morbidität					
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	279	2 (0,7)	283	15 (5,3)	0,14 [0,03; 0,59]; 0,002 ^b
<i>Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache^c (ergänzend dargestellt)</i>	279	5 (1,8)	283	18 (6,4)	0,28 [0,11; 0,75]; 0,006 ^b
Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	279	3 (1,1)	283	3 (1,1)	1,04 [0,21; 5,06]; 0,964 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs ^e (ergänzend dargestellt)	279	105 (37,6)	283	112 (39,6)	–
SUEs ^e	279	3 (1,1)	283	6 (2,1)	0,51 [0,13; 2,01]; 0,530 ^f
schwere UEs ^{e, g}	279	8 (2,9)	283	6 (2,1)	1,35 [0,48; 3,85]; 0,601 ^f
Abbruch wegen UEs ^{e, h}	279	0 (0)	283	0 (0)	–
<p>a. Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (292 vs. 292 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert)</p> <p>b. eigene Berechnung, RR und 95 %-KI asymptotisch; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [21])</p> <p>c. Zusätzlich zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 sind in beiden Armen je 3 Patientinnen oder Patienten mit Ereignis hinzugekommen (Interventionsarm: Vorhofflimmern, Stauungsinsuffizienz und Vorhofflimmern, Angina Pectoris; Kontrollarm: Fraktur eines Lendenwirbels und Verkehrsunfall, Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt, siehe Tabelle S1 in [7]).</p> <p>d. RR geschätzt mit der Mantel-Haenszel-Methode. 95 %-KI und p-Werte wurden unter Verwendung der Normalapproximation (Wald-Test) berechnet. Stratifikationsfaktoren: Bewohner einer Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) und Region (USA vs. nicht USA).</p> <p>e. Gesamtrate ohne Ereignisse, die vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft wurden (Details siehe Tabelle 11).</p> <p>f. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [21])</p> <p>g. operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3</p> <p>h. alle Ereignisse, die zum Abbruch führten, wurden vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft (siehe Tabelle 24)</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für SUEs und schwere UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte und für alle weiteren Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Operationalisierung

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 die Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) heran. Ergänzend stellt er darüber hinaus die Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 14 dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird abweichend vom pU der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende herangezogen, da für die Patientinnen und Patienten maßgeblich relevant ist, ob es zu einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 kommt, und nicht zu welchem Zeitpunkt die Hospitalisierung im Studienverlauf auftritt. Da keine Ereignisse nach Tag 14 aufgetreten sind, stimmt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Tag 14 mit der zu Tag 28 überein. Daher wird auf eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Tag 14 verzichtet.

Ergebnisse

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Remdesivir. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3)

Operationalisierung

Die Erfassung der Schwere eines UE erfolgte in der Studie GS9012 gemäß DAIDS Version 2.1 (Juli 2017) des National Institute of Allergy and Infectious Diseases [22]. Dieses Vorgehen war gemäß Studienprotokoll präspezifiziert. Die Einstufung der Ereignisse als \geq Grad 3 wird dabei als schweres UE gewertet. Das DAIDS Klassifikationssystem wurde zwar für die Erfassung der Schweregrade von UEs in einem anderen Anwendungsgebiet (HIV) entwickelt, ist allerdings auch in der vorliegenden Indikation als Operationalisierung von schweren UEs einsetzbar. In der DAIDS Terminologie steht nicht für alle bevorzugten Begriffe (PTs) im Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) eine spezifische Schweregradeinteilung zur Verfügung. Treten UEs auf, bei denen der Schweregrad in DAIDS nicht durch spezifische Kriterien beschrieben ist, wird auf allgemeine Kriterien für die Beurteilung der Schwere eines UE zurückgegriffen. Dabei ist Grad 3 über das Vorliegen schwerer Symptome definiert, die eine Einschränkung von sozialen und funktionalen Aktivitäten mit sich bringen, mit einer Indikation für eine Intervention oder Hospitalisierung. Diese übergeordnete Definition wird als sachgerecht für die Operationalisierung von schweren UEs angesehen. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegte Auswertung für den Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 60 Jahre vs. \geq 60 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht waren für den primären Endpunkt der Studie präspezifiziert. Für das Merkmal Alter war die Einteilung (< 18; \geq 18 bis < 60; \geq 60 Jahre) präspezifiziert. Aufgrund der geringen Anzahl von 8 Patientinnen und Patienten in der Gruppe < 18 Jahre, wurden die Subgruppen < 18 Jahre und \geq 18 – < 60 Jahre zusammengefasst. Der pU legt Subgruppenanalysen für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19

Ereignisse, die eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Remdesivir vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Endpunktkategorie Endpunkt	Remdesivir vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Hospitalisierung aufgrund von COVID-19	0,7 % vs. 5,3 % RR: 0,14 [0,03; 0,59]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	1,1 % vs. 1,1 % RR: 1,04 [0,21; 5,06]; p = 0,964	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	1,1 % vs. 2,1 % RR: 0,51 [0,13; 2,01]; p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,9 % vs. 2,1 % RR: 1,35 [0,48; 3,85]; p = 0,601	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Aufgrund des unklaren Serostatus der in die Studie GS9012 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die nicht mit Omikron (oder Delta), sondern mit vorangegangenen Virusvarianten infiziert waren, und einem zunehmenden Anteil seropositiver Patientinnen und Patienten im Pandemieverlauf lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifizieren, zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung aufgrund von COVID-19: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Effekte gelten nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben	
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; SARS-Cov-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2	

In der Gesamtschau zeigt sich für die Studienpopulation ein positiver Effekt von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19.

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für ungeimpfte Patientinnen und Patienten. Für geimpfte Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor und ein Evidenztransfer ist aufgrund der beschriebenen Unterschiede bei der Immunantwort in Abhängigkeit vom Impfstatus nicht möglich.

Für ungeimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geimpfte Patientinnen und Patienten^f: Zusatznutzen nicht belegt ▪ ungeimpfte Patientinnen und Patienten^g: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>f. mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>g. keine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Impfstatus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung COVID-19 nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [9]. Demnach wird Remdesivir angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von SARS-CoV-2 mit teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien, um ein Fortschreiten von COVID-19 zu einem schweren und / oder kritischen Verlauf zu verhindern. Dies betreffe insbesondere auch antivirale Therapien, um neben der Linderung der Akutsymptomatik durch eine Reduktion der Viruslast auch eine systemische (hyper-)inflammatorische Reaktion und insbesondere einen Alveolarschaden zu verhindern. Zwar seien laut pU für die Zielpopulation weitere Wirkstoffe in Deutschland zugelassen, allerdings seien alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antikörper nicht gegen die sich derzeit rasant ausbreitende Omikron-Variante wirksam.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 17 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
1	angenommene Anzahl der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Jahr 2022	-	4 768 700
2	prognostizierte Anzahl hospitalisierter Patientinnen und Patienten mit COVID-19	0,5 %–3 %	23 844–143 061
3	hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor	79 %	18 836–113 018
4	Hochrechnung auf alle Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und mindestens 1 Risikofaktor, die diagnostiziert werden	Faktor 1/0,076	247 847–1 487 081
5	GKV-Anteil	87,9 %	217 755–1 306 528

a. mit Ausnahme der Schritte 1 und 4
 COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

Schritt 1: angenommene Anzahl der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Jahr 2022

Der pU nimmt einen abnehmenden Trend der SARS-CoV-2-Infektionsraten – mit leichten Schwankungen zu Beginn des Jahres 2022 – an. Er begründet dies mit zur Verfügung stehenden infektionsreduzierenden Maßnahmen und einer Stabilisierung voraussichtlich ab März / April 2022 auf einem niedrigen Niveau. Als Ergebnis seiner Überlegungen gibt der pU für das Jahr 2022 eine angenommene Anzahl von 4 768 700 Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 an.

Schritt 2: prognostizierte Anzahl hospitalisierter Patientinnen und Patienten mit COVID-19

Der pU nutzt die Hospitalisierungsrate als Annäherung für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf.

Der pU prognostiziert eine Hospitalisierungsrate der COVID-19-Fälle von 0,5 % bis 3 % für das Jahr 2022.

Die Obergrenze dieser Spanne basiert laut pU auf den Hospitalisierungsraten der COVID-19-Fälle in den Kalenderwochen 42 bis 52 im Jahr 2021 zum Stand vom 06.01.2022, für den der pU eine Quelle des Robert Koch-Instituts [24] anführt. Für die Untergrenze trifft der pU die Annahme, dass sich die SARS-CoV-2-Infektion in Zukunft zu einer weltweit persistierenden Infektionskrankheit entwickeln wird, allerdings die Infektions- und Hospitalisierungsraten auf einem niedrigen Niveau sein werden.

Der pU überträgt die Hospitalisierungsrate auf die von ihm angenommene Anzahl an Neuinfektionen im Jahr 2022 (siehe Schritt 1) und prognostiziert somit eine Anzahl von 23 844 bis 143 061 hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten in Deutschland.

Schritt 3: hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor

Der pU gibt an, dass auch Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die kein bekanntes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, diesen trotzdem entwickeln konnten oder auch aus anderen Gründen hospitalisiert wurden, sodass allein die Hospitalisierungsrate zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen könne. Daher veranschlagt der pU einen Anteilswert für das Vorliegen von mindestens 1 Risikofaktor. Hierzu verweist er auf Daten der Studie GS-US-540-5774 [25]. Laut pU lag darin ein Anteil von 79 % an nicht sauerstoffpflichtigen Patientinnen und Patienten vor, die mindestens 1 der laut pU zulassungsrelevanten Risikofaktoren¹ aufweisen. Diesen Anteilswert setzt er für diejenigen hospitalisierten Patientinnen und Patienten an, die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Übertragen auf die Spanne in Schritt 2 ergeben sich 18 836 bis 113 018 hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen mindestens 1 Risikofaktor vorliegt.

Hinsichtlich des Zulassungskriteriums eines nicht erforderlichen zusätzlichen Sauerstoffbedarfs geht der pU davon aus, dass Infizierte sehr früh im Krankheitsverlauf identifiziert werden und in der frühen Erkrankungsphase ein Sauerstoffbedarf nicht die Regel sei. Mangels belastbarer Daten gibt der pU an, dass das Zulassungskriterium hinsichtlich des Sauerstoffbedarfs für die Ermittlung der Zielpopulation keine Rolle spielt, auch wenn dies zu einer leichten Überschätzung führen könne.

Schritt 4: Hochrechnung auf alle Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und mindestens 1 Risikofaktor, die diagnostiziert werden

Um von der Anzahl der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die mindestens 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf aufweisen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor in der gesamten Zielpopulation zu gelangen, legt der pU sowohl Daten aus seiner Zulassungsstudie GS-US-540-9012 [4] als auch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlichte Daten zu Studien der Wirkstoffe Molnupiravir [26] und Nirmatrelvir + Ritonavir [27] mit dem gleichen Anwendungsgebiet zugrunde. In diese Studien wurden jeweils nur Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor eingeschlossen. Für die jeweiligen Placeboarme ist zu entnehmen, dass 6,4 % der Patientinnen und Patienten bei Remdesivir [4], 9,7 % bei Molnupiravir [26] und 6,7 % bei Nirmatrelvir + Ritonavir [27] hospitalisiert wurden. Basierend auf diesen Angaben bildet der pU einen Mittelwert von 7,6 %, welcher dem pU zufolge den Anteil der SARS-CoV-2-infizierten Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor angibt, die im Verlauf ihrer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden mussten. Der pU geht demnach davon aus, dass die im Schritt 3 ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten einem Anteil von 7,6 % der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation entspricht.

¹ Unter Risikofaktoren fasst der pU: chronische Lungenerkrankung, Bluthochdruck, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, immungeschwächter Zustand, milde oder moderate chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, aktuelle Krebserkrankung, Sichelzellanämie, BMI ≥ 30 kg/m² oder Alter ≥ 60 Jahre.

Der pU multipliziert die Anzahl der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor aus Schritt 3 mit dem Kehrwert des oben angegebenen Anteils (1 / 7,6 %) und ermittelt dadurch eine Anzahl von insgesamt 247 847 bis 1 487 081 an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [28,29] ermittelt der pU eine Anzahl von 217 755 bis 1 306 528 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt ist die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – wie der pU selbst angibt – mit Unsicherheit behaftet. Nachfolgend werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

Zu den Schritten 1 bis 5: Patientenalter

Die vom pU vorgelegte Herleitung der Patientenzahlen enthält teilweise Daten von Kindern und Jugendlichen. Remdesivir ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch ausschließlich für Erwachsene zugelassen [9].

Zu Schritt 1: Neuinfektionen im Jahr 2022

Die Herleitung der Anzahl der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Jahr 2022 lässt sich rechnerisch nicht vollständig nachvollziehen. Darüber hinaus ist die Entwicklung der Anzahl im Verlauf des Jahres unsicher, da sie von Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz abhängt, die noch nicht ausreichend vorhersehbar sind.

Zu Schritt 2: Anzahl hospitalisierter Patientinnen und Patienten

Der pU stellt keinen Rechenweg für die von ihm zugrunde gelegte Untergrenze der Hospitalisierungsrate von 0,5 % dar. Darüber hinaus ist sowohl für die Untergrenze als auch für die Obergrenze insbesondere wegen der bereits zu Schritt 1 genannten nicht ausreichend vorhersehbaren Einflüsse unklar, ob die wahre Hospitalisierungsrate im Jahr 2022 innerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt.

Zu Schritt 3: mindestens 1 Risikofaktor

Um auf diejenigen hospitalisierten Patientinnen und Patienten einschränken zu können, die mindestens 1 Risikofaktor aufweisen, legt der pU Angaben zu einer Studie zu Remdesivir [25] in einem abweichenden Anwendungsgebiet zugrunde. Die Übertragbarkeit jener Angaben, die sich auf die erste Jahreshälfte 2020 beziehen, auf die heutige Situation ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da beispielsweise der Impfstatus keine Berücksichtigung gefunden hat.

Ferner liegt in der Herleitung des pU eine Unsicherheit hinsichtlich der Nichtberücksichtigung eines Anteilswertes für Patientinnen und Patienten vor, bei denen kein zusätzlicher

Sauerstoffbedarf besteht. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zum Diagnosezeitpunkt einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben und somit aus der Zielpopulation auszuschließen sind.

Zu Schritt 4: Hochrechnung

Um von den hospitalisierten Fällen zur gesamten Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu gelangen, bildet der pU einen ungewichteten Mittelwert auf Grundlage der Hospitalisierungsangaben zu Placeboarmen zu Remdesivir [4], Molnupiravir [26] und Nirmatrelvir + Ritonavir [27]. Um der Unsicherheit, die sich in den Abweichungen der Hospitalisierungsangaben ausdrückt, besser Rechnung zu tragen, wäre die Veranschlagung einer Spanne angemessener. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit der Angaben zu diesen Studien auf den deutschen Versorgungskontext im Jahr 2022 wegen der bereits zu Schritt 1 genannten nicht ausreichend vorhersehbaren Einflüsse unklar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass sich in Anbetracht verschiedenster Faktoren die Neuinfektionszahlen voraussichtlich im März / April 2022 auf einem niedrigen Niveau stabilisieren werden. Die aktuelle Infektionsdynamik durch die Omikron-Variante (oder weitere Varianten) kann laut pU zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden, aber er geht davon aus, dass die erneuten kontaktreduzierenden Maßnahmen ihre Ausbreitung verlangsamen und aktuell steigende Zahlen wieder sinken.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln) in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- geimpfte Patientinnen und Patienten
- ungeimpfte Patientinnen und Patienten

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Remdesivir die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt aus, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie spezifische therapeutische Maßnahmen in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich sind. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Laut pU können auch Patientinnen und Patienten unter Remdesivir-Behandlung unterstützende symptomatische Therapien bekommen. Dies ist plausibel.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch und die Arzneimittelkosten als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Remdesivir pro Behandlung entsprechen der Fachinformation [9] und sind plausibel. Demnach sollte die Behandlungsdauer 3 Tage betragen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Remdesivir entsprechen der Fachinformation [9] und sind plausibel. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung für Remdesivir am 1. Behandlungstag 1-mal 200 mg und ab Tag 2 jeweils 1-mal täglich 100 mg.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass Remdesivir ein Klinikprodukt sei. Er geht davon aus, dass Remdesivir ausschließlich (teil-)stationär eingesetzt werde, ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie. Der Lauer-Taxe ist zum Stand vom 15.01.2022 kein Preis für Remdesivir zu entnehmen. Pro 100 mg-

Durchstechflasche Remdesivir setzt der pU Kosten in Höhe von 547,40 € (Direktbezug: Herstellerabgabepreis in Höhe von 460 € zzgl. 19 % Mehrwertsteuer) an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da seiner Ansicht nach keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Zudem weist der pU darauf hin, dass bei einer stationären Behandlung anfallende Kosten über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Remdesivir Jahrestherapiekosten in Höhe von 2189,60 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die anhand der vom pU angegebenen Packungskosten bei 1 Behandlung pro Jahr plausibel sind. Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU ergeben sich derzeit keine Einschränkungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen. Des Weiteren beschreibt der pU die in Studien berichteten Therapieabbruchraten. Ferner geht er davon aus, dass ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie Remdesivir im deutschen Versorgungskontext ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Aufgrund der Behandlungsdauer von 3 Tagen mit der Notwendigkeit medizinischer Überwachung unter vorgegebenen Bedingungen geht der pU vorrangig von einer stationären Therapie aus. Entsprechend geht er davon aus, dass von der ermittelten Zielpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die hospitalisiert werden, im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Remdesivir behandelt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Remdesivir ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Remdesivir wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geimpfte Patientinnen und Patienten^f: Zusatznutzen nicht belegt ▪ ungeimpfte Patientinnen und Patienten^g: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19-Erkrankung nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>e. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Erkrankten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>f. mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>g. keine Impfung gegen SARS-CoV-2</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Remdesivir	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	217 755–1 306 528	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf nicht ausreichend vorhersehbare Einflüsse wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz zurückzuführen.
	geimpfte Patientinnen und Patienten	keine Angabe	Der pU macht bezüglich der Zielpopulation keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach dem Impfstatus.
	ungeimpfte Patientinnen und Patienten	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Remdesivir	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	2189,60	0	0	2189,60	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei 1 Behandlung pro Jahr unter Annahme des vom pU angesetzten Herstellerabgabepreises für Remdesivir bei Direktbezug plausibel ^b . Zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist der pU darauf hin, dass bei einer stationären Behandlung anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden. Dies ist plausibel.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Verlauf zu entwickeln	patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für unterstützende Maßnahmen auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von RDV sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Patienten sind während der Behandlung mit RDV zu überwachen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.

Die empfohlene Dosierung von RDV für Erwachsene ist:

- *Tag 1 – Einmalige Initialdosis von RDV 200 mg als intravenöse Infusion.*
- *Ab Tag 2 – RDV 100 mg einmal täglich als intravenöse Infusion.*

Dauer der Behandlung bei erwachsenen Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln:

- *Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.*
- *Die gesamte Behandlungsdauer sollte 3 Tage betragen.*

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. RDV sollte bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate < 30 mL/min nicht angewendet werden.

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erforderlich ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei Kindern unter 12 Jahren und einem Gewicht < 40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Das Potenzial für eine Wechselwirkung von RDV mit Hemmern/Induktoren des hydrolytischen Signalweges (Esterasen) oder Cytochrom P450 (CYP)2C8, CYP2D6 oder CYP3A4 wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte Exposition gegenüber RDV zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp) (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von RDV senken könnten, wird nicht empfohlen.

Dexamethason wurde als moderater Induktor von CYP3A und P-gp beschrieben. Die Induktion ist dosisabhängig und tritt nach mehrfachen Dosierungen ein. Dexamethason hat wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf RDV, da RDV eine mäßige bis hohe hepatische Extraktionsratio hat und über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung der COVID-19 angewendet wird.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von RDV bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. RDV darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit RDV aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Es ist nicht bekannt, ob RDV in die menschliche Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf das gestillte Kleinkind oder auf die Milchproduktion hat.

Aufgrund der Möglichkeit einer Virusübertragung an Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2-negative Säuglinge und von Nebenwirkungen des Arzneimittels bei gestillten Säuglingen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit RDV verzichtet werden soll/die Behandlung mit RDV zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gilead Sciences. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting; Study GS-US-540-9012; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
4. Gilead Sciences. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting; Study GS-US-540-9012; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
5. Gilead Sciences. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734) Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in an Outpatient Setting [online]. 2021 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501952>.
6. Gilead Sciences. A Phase 3 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting [online]. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003510-12.
7. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2022; 386(4): 305-315. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>.
8. European Medicines Agency. Veklury; Extension of indication variation assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 18.01.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion-variation/veklury-h-c-5622-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Gilead Sciences. Veklury 100 mg; Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 16.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Blankenfeld H, Kaduszkiewicz H, Kochen MM et al. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie; Version 22 [online]. 2022 [Zugriff: 28.03.2022]. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/V22/053-054_S2e%20Coronavirus_V22_22-02-2022.pdf.

11. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf.
12. Blankenfeld H, Kaduszkiewicz H, Kochen MM et al. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie; Version 21 [online]. 2021 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/053-0541_S2e%20Coronavirus_V21_12-12-2021.pdf.
13. Brown CM, Vostok J, Johnson H et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(31): 1059-1062. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e2>.
14. Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine breakthrough infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.010>.
15. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(2): 183-195. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4).
16. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19); 17.03.2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-17.pdf?__blob=publicationFile.
17. Pitts J, Li J, Perry JK et al. Remdesivir and GS-441524 retain antiviral activity against Delta, Omicron, and other emergent SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 2022. <https://dx.doi.org/10.1101/2022.02.09.479840>.
18. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* 2022; 198: 105252. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>.
19. Szemiel AM, Merits A, Orton RJ et al. In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* 2021; 17(9): e1009929. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009929>.
20. Gandhi S, Klein J, Robertson AJ et al. De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report. *Nat Commun* 2022; 13(1): 1547. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-29104-y>.

21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
22. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; Corrected Version 2.1 [online]. 2017 [Zugriff: 01.02.2022]. URL:
<https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL:
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
24. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 6. Januar 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
25. Gilead Sciences. Zusatzdokumente – A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment. Clinical Study Report (Part A Final Analysis). GS-US-540-5774. 2021.
26. European Medicines Agency. EMA reviewing new data on effectiveness of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. 14. Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-new-data-effectiveness-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>.
27. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of Paxlovid (PF-07321332 and ritonavir) for the treatment of COVID-19: rolling review starts in parallel. 16. Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-paxlovid-pf-07321332-ritonavir-treatment-covid-19-rolling-review-starts>.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF21 Bund. Stand: Juli [online]. 2021. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
29. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2020 für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL:
<https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2020&a=12,100&v=2&o=2020v2&g>.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
remdesivir OR GS-5734 OR GS-441524

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
remdesivir* OR GS-5734 OR GS5734 OR (GS 5734) OR GS-441524 OR GS441524 OR (GS 441524)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
remdesivir OR GS-5734 OR GS5734 OR (GS 5734) OR GS-441524 OR GS441524 OR (GS 441524)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Remdesivir N = 279	Placebo N = 283
GS9012		
Gesamtrate UEs^c	118 (42,3)	131 (46,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (16,1)	36 (12,7)
Diarrhö	11 (3,9)	11 (3,9)
Übelkeit	30 (10,8)	21 (7,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (10,8)	39 (13,8)
Ermüdung	10 (3,6)	11 (3,9)
Fieber	1 (0,4)	11 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (5,7)	28 (9,9)
Untersuchungen	4 (1,4)	10 (3,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (3,2)	17 (6,0)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (12,2)	38 (13,4)
Kopfschmerzen	16 (5,7)	17 (6,0)
Schwindelgefühl	5 (1,8)	10 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (12,2)	40 (14,1)
Dyspnoe	7 (2,5)	15 (5,3)
Husten	10 (3,6)	18 (6,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (5,7)	8 (2,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate UEs inklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft Ereignisse (siehe Tabelle 11)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Remdesivir N = 279	Placebo N = 283
SOC^b PT^b		
GS9012		
Gesamtrate SUEs^c	5 (1,8)	19 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,1)	12 (4,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. Gesamtrate SUEs inklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft Ereignisse (siehe Tabelle 11)

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (DAIDS Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Remdesivir N = 279	Placebo N = 283
SOC^b PT^b		
GS9012		
Gesamtrate schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3)^c	10 (3,6)	20 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,4)	10 (3,5)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. Gesamtrate schwere UEs inklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestuft Ereignisse (siehe Tabelle 11)

DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Remdesivir N = 279	Placebo N = 283
GS9012		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	2 (0,7)	5 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,4)	4 (1,4)
COVID-19	1 (0,4)	1 (0,4)
COVID-19-Pneumonie	0 (0)	2 (0,7)
Pneumonie	1 (0,4)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,4)	2 (0,7)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,4)
Hypoxie	0 (0)	1 (0,4)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
b. Gesamtrate Abbrüche wegen UEs inklusive der vom pU als erkrankungsbezogen eingestufteten Ereignisse (siehe Tabelle 11)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Zusätzlicher Sauerstoffbedarf, Bedarf mechanischer Beatmung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
GS9012					
Morbidität					
Zusätzlicher Sauerstoffbedarf	279	1 (0,4)	283	5 (1,8)	0,36 [0,07; 1,76]; 0,205 ^b
Bedarf mechanischer Beatmung	279	0 (0)	283	1 (0,4)	0,35 [0,01; 8,50]; 0,520 ^b
<p>a. Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (292 vs. 292 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert)</p> <p>b. RR geschätzt mit der Mantel-Haenszel-Methode. 95%-KI und p-Werte wurden unter Verwendung der Normalapproximation (Wald-Test) berechnet. Stratifikationsfaktoren: Bewohner einer Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) und Region (USA vs. nicht USA).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gogol, Manfred	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?