

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Die Bewertung von Remdesivir bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in diesem Anwendungsgebiet wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A22-04 sowie Beschluss und Tragende Gründe des G-BA).

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
Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19 ^{b, c} , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	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 zur Wirksamkeit auch relevante Sars-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Seit kurzer Zeit sind die intravenös anzuwendenden Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Tixagevimab / Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten ab 12 Jahren, 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>e. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</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.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Daten – Studie GS9012

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 von COVID-19. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit bestätigter Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) Infektion eingeschlossen. 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 1 präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung zutreffende Teilpopulation der RCT GS9012 umfasst 8 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (n = 3 im Interventionsarm und n = 5 im Kontrollarm). Remdesivir wurde gemäß aktueller Fachinformation verabreicht.

Der pU argumentiert, dass in die Studie GS9012 zwar nur wenige pädiatrische Patientinnen und Patienten eingeschlossen seien, allerdings auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten zu Erwachsenen auf die pädiatrische Population auszugehen sei. Vor diesem Hintergrund nimmt der pU an, dass der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen von Remdesivir für Erwachsene auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse auf die Population der Kinder und Jugendlichen in diesem Anwendungsgebiet übertragen werden könne. Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für die pädiatrische Patientenpopulation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die RCT GS9012 ist zwar grundsätzlich für einen Vergleich von Remdesivir zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden jedoch nur 8 Patientinnen und Patienten in die Studie GS9012 eingeschlossen und für die vorgelegten Endpunkte wurden keine Ereignisse beobachtet, außer ein einzelnes unerwünschtes Ereignis (UE) (Preferred Term Ermüdung) im Kontrollarm. Somit besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

Der vom pU angestrebte Evidenztransfer von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation basiert ausschließlich auf Überlegungen ohne diese mit Daten zu stützen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und eine Bewertung der Vergleichbarkeit pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der vorgelegten Informationen nicht möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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
Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19 ^{b, c} , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{d, e}	Zusatznutzen nicht belegt
<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 zur Wirksamkeit auch relevante Sars-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sog. Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Seit kurzer Zeit sind die intravenös anzuwendenden Wirkstoffe Casirivimab / Imdevimab, Sotrovimab und Tixagevimab / Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten ab 12 Jahren, 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>e. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.