

**Remdesivir
(COVID-19, ohne zusätzliche
Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für
schweren Verlauf, < 18 Jahre) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-112

Version: 1.0

Stand: 12.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1494

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, < 18 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.10.2022

Interne Projektnummer

A22-112

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.

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Simone Johner
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Annika Orland

Schlagwörter

Remdesivir, COVID-19, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT04501952

Keywords

Remdesivir, COVID-19, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT04501952

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

1.2 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 17.10.2022 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [1]). 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 Offenlegung von Beziehungen (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	ja	nein	ja	ja	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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis.....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten	I.10
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.....	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur.....	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.18
I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Studie GS9012 (< 18-Jährige)..	I.19
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.20

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir.....	I.5
Tabelle 3: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remdesivir.....	I.8
Tabelle 5: Remdesivir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo	I.19

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

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.

I 2 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 [2] sowie Beschluss [3] und Tragende Gründe [4] des G-BA).

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
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.

Der pU bearbeitet in seinem Dossier außerdem die Fragestellung der Kinder mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Diese Fragestellung ist Bestandteil der Nutzenbewertung A22-113 [5] und dieser Teil des Dokuments wird dort bewertet.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Remdesivir (Stand zum 29.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Remdesivir (letzte Suche am 29.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Remdesivir (letzte Suche am 29.08.2022)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Remdesivir (letzte Suche am 29.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Remdesivir (letzte Suche am 02.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Weder die vom pU vorgelegten Daten zur RCT GS9012 [6-8] noch die von ihm angestrebte Übertragung des im Verfahren zu A22-04 (siehe Abschnitt I 2) festgestellten Zusatznutzens von Erwachsenen auf das vorliegende Anwendungsgebiet sind geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

I 3.1 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 Studie GS9012 wurde im Mai 2021 abgeschlossen und bereits in der Dossierbewertung A22-04 [2] im Detail beschrieben.

Die auf die vorliegende Fragestellung 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 [9].

Der pU legt in seinem Dossier für diese Teilpopulation Ergebnisse zu verschiedenen Endpunkten vor (siehe I Anhang B). Bei keinem der Endpunkte trat in einem der beiden Behandlungsarme ein Ereignis auf, außer ein einzelnes unerwünschtes Ereignis (UE) (Preferred Term Ermüdung) im Kontrollarm.

Weitere Überlegungen des pU zur Übertragbarkeit

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. Des Weiteren führt er an, dass unabhängig davon, dass der Verlauf von COVID-19 bei den meisten Kindern und Jugendlichen mild sei, es auch in dieser Population zu schweren Verläufen kommen könne und dann ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf Mortalität und Morbidität wie bei Erwachsenen zu erwarten 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.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

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

Auf Basis der Studie GS9012 keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich

Die RCT GS9012 ist zwar grundsätzlich für einen Vergleich von Remdesivir zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe auch Dossierbewertung A22-04 [2]). 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 (siehe ergänzende Darstellung in I Anhang B). 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

Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragung von Ergebnissen von einer Population auf eine andere Population möglich, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen. Voraussetzung dafür ist unter anderem eine hinreichende Ähnlichkeit von Pathogenese und Krankheitsbild sowie Daten zur Intervention und der Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet, die vergleichbare Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zwischen den Populationen stützen.

Die Bewertung einer solchen Ähnlichkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist anhand der Überlegungen des pU nicht möglich.

- In der RCT GS9012 erhielten nur 3 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Remdesivir. Eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen hinsichtlich Patientencharakteristika und patientenrelevanter Endpunkte ist auf Basis so weniger Patientinnen und Patienten nicht möglich zu beurteilen.
- Um die Möglichkeit einer Übertragbarkeit adäquat diskutieren zu können, wäre eine Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und Ergebnissen von Erwachsenen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen notwendig (insbesondere im Hinblick auf Anzahl und / oder Art der Risikofaktoren und Altersgruppen). Der pU hat dies nicht aufgearbeitet, anhand von ggf. in weiteren Studien eingeschlossenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten und den Erwachsenen der Studie GS9012. Weder für die zweckmäßige Vergleichstherapie noch für den Interventionsarm legt der pU eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen vor.
- Eine Recherche des pU, ob die Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf zwischen Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern identisch sind, liegt nicht vor. Auch ob der Verlauf von COVID-19 in Hinblick auf Mortalität und Morbidität in der pädiatrischen Zielpopulation mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf vergleichbar zu dem von Erwachsenen ist, wird weder durch Literaturangaben noch sonstige Daten adressiert.

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Zum einen sind die vom pU vorgelegten Daten nicht sinnvoll zu interpretieren, da im vorliegenden Anwendungsgebiet nur 8 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und für patientenrelevante Endpunkte keine Ereignisse beobachtet wurden. Zum anderen basiert der vom pU angestrebte Evidenztransfer von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation 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 ist anhand der vorgelegten Informationen nicht möglich.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für pädiatrische Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf); Vom 7. Juli 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5522/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf); Vom 7. Juli 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8641/2022-07-07_AM-RL-XII_Remdesivir_D-789_TrG.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. [Zugriff: 06.12.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-113.html>.
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]. 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003510-12.
7. 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: 14.11.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501952>.

8. 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>.

9. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Veklury (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September. 2022.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Remdesivir

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)

I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Studie GS9012 (< 18-Jährige)

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Remdesivir vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Remdesivir		Placebo		Remdesivir vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie GS9012^a					
Mortalität^b					
Gesamtmortalität	3	0 (0)	5	0 (0)	–
Morbidität^b					
schwere COVID-19	3	0 (0)	5	0 (0)	–
Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	3	0 (0)	5	0 (0)	–
<i>Zusätzlicher Sauerstoffbedarf (ergänzend dargestellt)</i>	3	0 (0)	5	0 (0)	
<i>Bedarf mechanischer Beatmung (ergänzend dargestellt)</i>	3	0 (0)	5	0 (0)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	3	0 (0)	5	1 (20) ^d	–
SUEs	3	0 (0)	5	0 (0)	–
schwere UEs ^e	3	0 (0)	5	0 (0)	–
Abbruch wegen UEs	3	0 (0)	5	0 (0)	–
<p>a. Dargestellt sind ausschließlich die in die Studie GS9012 eingeschlossen pädiatrischen Patientinnen und Patienten von ≥ 12 bis < 18 Jahren.</p> <p>b. Ereignisse bis Tag 28</p> <p>c. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19</p> <p>d. Bei 1 Patientin oder Patient trat ein UE auf (PT Fatigue).</p> <p>e. operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3</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 ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

I Anhang C 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.“

Tabelle 1-12: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

	Als intravenöse Infusion verabreicht		
	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von ≥40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von ≥4 Wochen (mit einem Körpergewicht von ≥3 kg, aber <40 kg)
Tag 1 (Einmalige Startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Ab Tag 2 (einmal täglich)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelle 1-13: Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von ≥40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von ≥4 Wochen (mit einem Körpergewicht von ≥3 kg, aber <40 kg)
Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage.
Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Nicht zutreffend.
COVID-19=Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019			

Die PK von RDV wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. RDV sollte bei Patienten mit einer eGFR <30 mL/min nicht angewendet werden. Die PK 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 einem Alter von 4 Wochen und einem Körpergewicht von <3 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.

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.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angenommene Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 11- bis 17-Jährigen, aufgeteilt in 11- bis 14-Jährige und 15- bis 17-Jährige, in Deutschland im Jahr 2023	II.8
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers sowie in einer nachträglich vom pU zusätzlich vorgelegten Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1] innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets. Es handelt sich bei der Zielpopulation durch die nun erfolgte Erweiterung des Anwendungsgebiets um Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

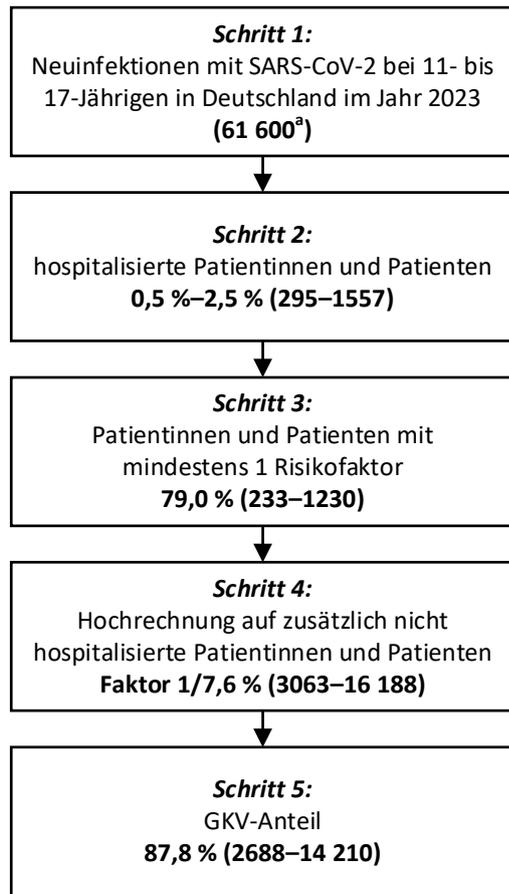
Dem pU zufolge besteht aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) mit teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien, um ein Fortschreiten von COVID-19 zu einem schweren und / 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. Therapeutische Optionen seien für die hier relevante Patientenpopulation noch immer deutlich limitiert.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU hat zunächst in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) mit Stand 14.10.2022 angegeben, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht berechenbar sei. Mit Stand 15.11.2022 hat der pU eine Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen [2] übermittelt, auf die sich die folgenden Angaben beziehen.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 11- bis 17-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023

Laut pU liegen keine Angaben dazu vor, wie viele der Patientinnen und Patienten im Alter < 18 Jahren ein Körpergewicht von mindestens 40 kg (siehe Abschnitt II 1.1) aufweisen. Dieses Gewichtskriterium ist im Durchschnitt ab einem Alter von 11 Jahren erfüllt (42,1 kg gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 [3]). Vor diesem Hintergrund berücksichtigt der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von 11 bis 17 Jahren.

Der pU nimmt die in Tabelle 1 angegebenen Anzahlen an Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 11- bis 17-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023 an.

Tabelle 1: Angenommene Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 11- bis 17-Jährigen, aufgeteilt in 11- bis 14-Jährige und 15- bis 17-Jährige, in Deutschland im Jahr 2023

Monat	Neuinfektionen bei 11- bis 14-Jährigen ^a	Neuinfektionen bei 15- bis 17-Jährigen ^a
Januar	10 000	10 000
Februar	8000	8000
März	6000	6000
April	4000	4000
Mai	1500	1500
Juni	500	500
Juli	200	200
August	200	200
September	100	100
Oktober	100	100
November	100	100
Dezember	100	100

a. Annahmen des pU
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

Summiert über alle Monate und beide Altersgruppen ergibt sich eine Anzahl von 61 600 (eigene Berechnung) Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 11- bis 17-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023.

Schritt 2: hospitalisierte Patientinnen und Patienten

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

Zur Schätzung der unteren und oberen Grenze der Hospitalisierungsrate zieht der pU eine Auswertung des Robert Koch-Instituts (RKI) mit Datenstand 02.11.2022 [4] heran. Um einen aktuellen Bezug sicherzustellen, entnimmt der pU der Auswertung für die Kalenderwochen 18 bis 43 des Jahrs 2022 die jeweilige Anzahl der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit COVID-19. Anschließend berechnet der pU je Kalenderwoche die zugehörige Hospitalisierungsrate, indem er die Anzahl der Hospitalisierungen bei 5- bis 14-Jährigen durch die über alle Altersgruppen gebildete Summe der Hospitalisierungen teilt.

Die untere Grenze der Hospitalisierungsrate ergibt sich aus den Angaben des RKI zur Kalenderwoche 40 (68 Hospitalisierungen bei 5- bis 14-Jährigen, geteilt durch 14 218 Hospitalisierungen insgesamt [4], Ergebnis: 0,5 %).

Die obere Grenze der Hospitalisierungsrate ergibt sich aus den Angaben des RKI zur Kalenderwoche 19 (119 Hospitalisierungen bei 5- bis 14-Jährigen, geteilt durch 4707 Hospitalisierungen insgesamt [4], Ergebnis: 2,5 %).

Der pU multipliziert die untere und die obere Grenze mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor

Der pU verweist auf sein voriges Dossier zu Remdesivir bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen (Modul 3 A mit Stand 14.01.2022 [5]). Darin hat der pU angegeben, 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 hat der pU einen Anteilswert für das Vorliegen von mindestens 1 Risikofaktor veranschlagt. Hierzu hat er auf Daten der Studie GS-US-540-5774 [6] verwiesen. Laut pU lag darin ein Anteil von 79 % an nicht sauerstoffpflichtigen Patientinnen und Patienten vor, die mindestens 1 der laut pU zulassungsrelevanten Risikofaktoren¹ aufweisen. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Hinsichtlich des Zulassungskriteriums eines nicht erforderlichen zusätzlichen Sauerstoffbedarfs geht der pU – wie im vorigen Dossier [5] – davon aus, dass Infizierte sehr früh im Krankheitsverlauf identifiziert werden und in der frühen Erkrankungsphase ein Sauerstoffbedarf nicht die Regel sei.

Schritt 4: Hochrechnung auf zusätzlich nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten

Um auch nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, schätzt der pU zunächst den Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten an der gesamten Zielpopulation. Hierzu verweist der pU – wie zu Schritt 3 – auf sein voriges Dossier [5]. Darin hat der pU Daten aus seiner Zulassungsstudie GS-US-540-9012 [7] sowie von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlichte Daten zu Studien der Wirkstoffe Molnupiravir [8] und Nirmatrelvir/Ritonavir [9] herangezogen. 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 [7], 9,7 % bei Molnupiravir [8] und 6,7 % bei Nirmatrelvir/Ritonavir [9] hospitalisiert wurden. Basierend auf diesen Angaben hat der pU einen Mittelwert von 7,6 % gebildet, 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

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, Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m² oder Alter ≥ 60 Jahre.

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.

Zur zusätzlichen Berücksichtigung der nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten multipliziert der pU den Kehrwert des oben angegebenen Anteilswerts ($1/7,6\%$) mit der Anzahl der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor aus Schritt 3.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 2688 bis 14 210 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 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. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

Zu Schritt 1: Neuinfektionen

Der pU liefert keine Begründung für die von ihm angenommenen Anzahlen an Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 11- bis 17-Jährigen in Deutschland im Jahr 2023. Es ist dabei insbesondere unklar, weshalb der pU von einer stetigen Abnahme der Infektionszahlen – statt z. B. von saisonalen Zu- oder Abnahmen – und von gleichen Infektionszahlen für beide Altersgruppen ausgeht. Die Auswertungen des RKI [4] zeigen dagegen seit Januar 2022 pro Monat höhere Infektionszahlen bei 11- bis 14-Jährigen als bei 15- bis 17-Jährigen.

Zu Schritt 2: Hospitalisierungsrate

Die Anzahl der Hospitalisierungen bei 11- bis 17-Jährigen liegt dem pU nicht vor. Stattdessen sind der Auswertung des RKI [4] die Anzahlen der Hospitalisierungen für 0- bis 4-Jährige, 5- bis 14-Jährige, 15- bis 34-Jährige sowie höhere Altersgruppen zu entnehmen. Um die Gruppe der 18- bis 34-Jährigen, die nicht Teil der Zielpopulation sind, nicht in die Berechnungen einzubeziehen, nimmt der pU für 15- bis 17-Jährige die gleiche Hospitalisierungsrate wie für 5- bis 14-Jährige an. Zusätzlich impliziert das Vorgehen des pU, dass er für 11- bis 14-Jährige ebenfalls die gleiche Hospitalisierungsrate wie für 5- bis 14-Jährige annimmt. Diese Annahmen sind mit Unsicherheit behaftet.

Des Weiteren ist das methodische Vorgehen des pU zur Berechnung der Hospitalisierungsrate nicht nachvollziehbar. Zur Anwendung der Hospitalisierungsrate auf das Ergebnis aus Schritt 1 sollte sie den Anteil der pädiatrischen hospitalisierten Patientinnen und Patienten an der Gesamtheit der pädiatrischen Patientinnen und Patienten (also unter zusätzlichem Einbezug

der nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten) darstellen. Stattdessen berechnet der pU den Anteil 5- bis 14-jähriger hospitalisierter Patientinnen und Patienten an allen hospitalisierten Patientinnen und Patienten, sodass nicht hospitalisierte Patientinnen und Patienten in der Berechnung nicht berücksichtigt sind.

Darüber hinaus kann die künftige Hospitalisierungsrate insbesondere durch weitere Varianten von SARS-CoV-2 und deren Verbreitung abweichen.

Zu Schritt 3: mindestens 1 Risikofaktor

Zu Schritt 3 bestehen Unsicherheiten, die bereits in der Dossierbewertung zu Remdesivir bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen, genannt wurden [12]. Hierzu zählt insbesondere, dass in den Angaben, die sich auf die erste Jahreshälfte 2020 beziehen, beispielsweise der Impfstatus keine Berücksichtigung gefunden hat.

Darüber hinaus wurden in die Studie GS-US-540-5774 [6] auch Erwachsene eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf pädiatrische Patientinnen und Patienten ist unklar.

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

Zu Schritt 4 bestehen ebenfalls Unsicherheiten, die bereits in der vorigen Dossierbewertung genannt wurden [12]. Hierzu zählen insbesondere die folgenden:

- Der Anteilswert 7,6 % stellt einen ungewichteten Mittelwert auf Grundlage der Hospitalisierungsangaben in verschiedenen Studien [7-9] dar. Um der Unsicherheit, die sich in den Abweichungen der Hospitalisierungsangaben ausdrückt, besser Rechnung zu tragen, wäre die Veranschlagung einer Spanne angemessener.
- Die Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext ist insbesondere wegen der inzwischen veränderten Immunisierung der Bevölkerung sowie Verbreitung abweichender Varianten von SARS-CoV-2 unklar.

Darüber hinaus wurden in die Studien [7-9] (auch) Erwachsene eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf pädiatrische Patientinnen und Patienten ist unklar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt für die Jahre 2024 bis 2028 jeweils eine Anzahl von 1200 Patientinnen und Patienten an. In seiner Konkretisierung zur Berechnung der Patientenzahlen gibt der pU an, dass sich diese Anzahl auf die Zielpopulation bezieht. Davon abweichend ist der Quelle zur Herleitung der Zielpopulation [13] zu entnehmen, dass sich die Anzahl auf Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 bei 11- bis 17-Jährigen in Deutschland – ohne weitere Einschränkung auf die Zielpopulation – bezieht. Eine Begründung für diese vom pU angenommene Anzahl an Neuinfektionen liegt nicht vor.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Remdesivir	Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	2688–14 210	Die Angabe des pU ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es liegt keine Begründung für die angenommene Anzahl an Neuinfektionen vor. ▪ Die Berechnung der Hospitalisierungsrate ist methodisch nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus bezieht sie sich auf Daten zu Patientinnen und Patienten einer abweichenden Altersgruppe. ▪ In den Daten zum Vorliegen eines erhöhten Risikos, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, sowie zur Hochrechnung unter Berücksichtigung nicht hospitalisierter Patientinnen und Patienten wurde die inzwischen veränderte Immunisierung der Bevölkerung sowie Verbreitung abweichender Varianten von SARS-CoV-2 nicht berücksichtigt. Zusätzlich erfolgte bei den zugrunde liegenden Daten keine Beschränkung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten.
<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>			

II 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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt aus, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 sind.

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 II 2.1 bis II 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.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Remdesivir pro Behandlung entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach sollte die Behandlungsdauer 3 Tage betragen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Remdesivir entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung für Remdesivir am 1. Behandlungstag 1-mal 200 mg und am 2. und 3. Behandlungstag jeweils 1-mal 100 mg.

II 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.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Remdesivir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder. Pro 100 mg-Durchstechflasche Remdesivir setzt der pU Kosten in

Höhe von 410,55 € an (Direktbezug: Herstellerabgabepreis in Höhe von 345,00 € zzgl. 19 % Mehrwertsteuer).

Remdesivir ist in der Liste „Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe“ [14] aufgeführt. Wird Remdesivir vollständig oder teilweise aus der zentralen Beschaffung bezogen, so entstehen der GKV entsprechend geringere Kosten.

II 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.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Remdesivir Jahrestherapiekosten in Höhe von 1642,20 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr bei Direktbezug plausibel sind. Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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	Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit COVID-19, die keine zusätzliche	1642,20	0	0	1642,20	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr 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	Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-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>						

II 2.7 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 geht der pU vorrangig von einer stationären Therapie aus. Entsprechend geht er davon aus, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die hospitalisiert werden, im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Remdesivir behandelt werden.

II 3 Literatur

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

1. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Veklury (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September. 2022.
2. Gilead Sciences. Remdesivir (Veklury); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/888/#dossier>].
3. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 16.08.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=18769789&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
4. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median. Klinische Aspekte. 2. November [online]. 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html;jsessionid=09ED68460E91E9FEF76BFEDF19D6DFD1.internet072?nn=2386228.
5. Gilead Sciences. Remdesivir (Veklury). Modul 3A. 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. 14. Januar. 2022.
6. 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.
7. 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.
8. 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>.

9. 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>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; KF22Bund; Stand: Juni [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
11. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2021. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&v=2&o=2015>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Gilead Sciences. Herleitung der Zielpopulation. 2022.
14. Robert Koch-Institut. Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe [online]. 2022 [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf?blob=publicationFile.