

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Remdesivir (COVID-19,  $\geq 12$  Jahre, Erfordernis zusätzlicher  
Sauerstoffzufuhr)

Vom 16. September 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <b>3</b>	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Remdesivir (Veklury) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Remdesivir (Veklury) ist aufgrund von pandemiebedingten Ausnahmeregelungen (Arzneimittelgesetz-Zivilschutzausnahmereverordnung; § 26b Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG)) seit Mai 2020 in Deutschland in Verkehr gebracht. Remdesivir erhielt am 3. Juli 2020 eine bedingte Zulassung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung.

Aufgrund von Geringfügigkeit war der Wirkstoff Remdesivir zunächst mit Beschluss vom 20. August 2020 von der Nutzenbewertung und der pharmazeutische Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach 5. Kapitel § 5 Verfo freigestellt. Mit erneuter Beschlussfassung vom 3. Dezember 2020 wurde die Freistellung befristet bis 31. März 2021 und der pharmazeutische Unternehmer dementsprechend aufgefordert, innerhalb von drei Monaten Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo vorzulegen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß 5. Kapitel § 15 Absatz 4 S. 1 i.V.m. § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 1. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Remdesivir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Remdesivir (Veklury) gemäß Fachinformation**

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ist neben Remdesivir der Wirkstoff Dexamethason bei Infektionen, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordern, zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung der COVID-19 Erkrankung an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen.

Ein überwiegender Anteil der Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Bei diesen Patienten in ambulanter

Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika beinhalten.

Bei moderaten und schweren Verläufen kann eine stationäre Behandlung angezeigt sein. Insbesondere eine schwere Organbeteiligung (Lunge, Niere) kann auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig machen. Für Patienten in stationärer Betreuung bei schwereren Verläufen können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein. Eine Therapie mit Dexamethason soll bei Patienten mit schwerer ( $SpO_2 < 90\%$ , Atemfrequenz  $> 30/\text{min}$ ) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen<sup>2</sup>.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z.B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

---

2 S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-05.pdf) (letzter Zugriff: 30. August 2021)

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Remdesivir wie folgt bewertet:

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Begründung:**

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Studien ACTT-1, CAP-2 und GS5774-A zugrunde. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt getrennt nach Beatmungsstatus (Low-Flow-Sauerstoff [LFO] vs. High-Flow-Sauerstoff / nicht-invasive Beatmung [HFO/NIV]), weil die Patientengruppen sich hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung und deshalb auch bezüglich des Stellenwerts der Behandlungsoption Dexamethason deutlich unterscheiden. Die Empfehlungen für den Einsatz von Dexamethason, dem einzigen zugelassenem Arzneimittel, welches derzeit zur Behandlung von COVID-19 in den Leitlinien empfohlen wird, beruht auf den Ergebnissen der RECOVERY-Studie<sup>3</sup>, in der sich ein Effekt von Dexamethason auf die

---

<sup>3</sup> Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(8): 693-704. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der COVID-Erkrankung zeigte. Abgeleitet aus den Ergebnissen der RECOVERY-Studie würden alle von der Zulassung von Remdesivir umfassten Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit Dexamethason profitieren. Invasiv beatmete Patientinnen und Patienten profitierten mehr als nicht invasiv beatmete Patientinnen und Patienten mit Sauerstoffbedarf. Für COVID-19-Erkrankte ohne Sauerstoffbedarf zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Vorteil von Dexamethason auf die Mortalität. Innerhalb der Patientenpopulation mit Sauerstoffbedarf liegen keine Analysen zu den Subgruppen LFO vs. HFO / NIV vor. Inwieweit auch hier eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von Dexamethason vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung vorliegt, bleibt damit unklar, erscheint jedoch plausibel. Es bestehen somit Unsicherheiten dahingehend, inwieweit Patientinnen und Patienten mit LFO-Sauerstofftherapie bereits von einer Behandlung mit Dexamethason profitieren. Der pharmazeutische Unternehmer zieht zusätzlich die Studie SOLIDARITY heran, deren Daten jedoch für die Fragestellung der Nutzenbewertung ohne weitere differenzierte Aufarbeitung und Auswertung getrennt nach Beatmungsstatus nicht geeignet sind.

Bei der Studie ACTT-1 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, multinationale, randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir, die in 60 Zentren in 10 Ländern (Dänemark, Deutschland, Griechenland, Japan, Mexiko, Singapur, Südkorea, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich) durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Erwachsene mit einer bestätigten COVID-19-Erkrankung mit einer definierten minimalen Schwere der Erkrankung. Insgesamt wurden 1062 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Remdesivir (N = 541) oder der Placebogruppe (N = 521) zugeordnet. Remdesivir wurde in der Studie ACTT-1 zulassungskonform über 10 Tage verabreicht. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Armen eine COVID-19-Standardtherapie gemäß den damaligen lokalen Leitlinien.

Bei der Studie CAP-2 handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Remdesivir, die ausschließlich in 10 Zentren in Wuhan (China) durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Erwachsene mit einer bestätigten COVID-19-Erkrankung und einer Pneumonie. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine Sauerstoffsättigung von  $\leq 94\%$  (arterielle Sauerstoffsättigung [SaO<sub>2</sub>] oder SpO<sub>2</sub>) oder einen Oxygenierungsindex (Quotient aus Sauerstoffpartialdruck [paO<sub>2</sub>] und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration [FiO<sub>2</sub>]) von  $< 300$  mmHg bei Hospitalisierung aufweisen. Insgesamt wurden 237 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Remdesivir (N = 158) oder der Placebogruppe (N = 79) zugeordnet. Remdesivir wurde in der Studie CAP-2 zulassungskonform über 10 Tage verabreicht. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Armen eine COVID-19-Standardtherapie. Die Studie wurde aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 453) beendet.

Bei der Studie GS5774-A handelt es sich um eine 3-armige, offene, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie in der die Patientinnen und Patienten entweder über 5 Tage oder über 10 Tage mit Remdesivir behandelt wurden oder ausschließlich eine COVID-19-Standardtherapie erhielten. Die Studie wurde in 105 Zentren in 12 Ländern (Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Niederlande, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich) durchgeführt. Eingeschlossen wurden COVID-19-erkrankte Erwachsene mit SpO<sub>2</sub>  $> 94\%$  bei Raumluft und einem radiologischen Nachweis einer Lungeninfiltration. Die Patientinnen und Patienten durften nicht mechanisch beatmet werden. Remdesivir wurde in der Studie GS5774-A zulassungskonform über 5 bzw. bis zu 10 Tage verabreicht. Da beide Zeiträume über die Zulassung von Remdesivir abgedeckt sind, werden die beiden Studienarme, sofern möglich, zusammenfassend beschrieben und ausgewertet. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in allen Studienarmen eine

COVID-19-Standardtherapie. Insgesamt wurden 596 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Remdesivir über 5 Tage (N = 199), einer Behandlung mit Remdesivir über 10 Tage (N = 197) oder der Standardtherapie (N = 200) ohne Stratifizierung, randomisiert zugeordnet.

Aufgrund der Zulassung von Remdesivir werden für die Nutzenbewertung nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben (LFO oder HFO / NIV zu Therapiebeginn). Für die Studien ACTT-1 und GS5774-A liegen jeweils Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor, die 59 % bzw. 16 % der Gesamtpopulation ausmachen. Für die CAP-2-Studie liegen keine separaten Auswertungen vor. Jedoch macht die Population derjenigen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf (ohne invasive Beatmung) zu Studienbeginn 98 % der Gesamtpopulation aus, die somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Für die Studie CAP-2 liegen keine Subgruppenauswertungen getrennt nach Beatmungsstatus vor, jedoch macht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit LFO 83 % der Gesamtpopulation aus, weshalb die Gesamtpopulation für die Teilpopulation der LFO herangezogen wird.

In allen drei Studien wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Standardtherapie für COVID-19 behandelt. Diese war in den Studienprotokollen unterschiedlich definiert und es werden im Dossier generell nur sehr eingeschränkte Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geliefert. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass Dexamethason bzw. andere Kortikosteroide zwar in allen drei Studien verabreicht wurden, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Allerdings liegen diese Angaben nur für die jeweiligen Gesamtpopulationen und nicht für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Dies erschwert zusätzlich die Beurteilung, ob in diesen Teilpopulationen eine adäquate Behandlung mit Dexamethason erfolgte. Entsprechend der derzeitigen Evidenzlage sowie des Versorgungskontexts wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dexamethason in der hyperinflammatorischen Phase der Infektion bei Patientinnen und Patienten, die auf eine Sauerstofftherapie angewiesen sind, angezeigt ist.

Anhand der vorliegenden Informationen lässt sich für weniger schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer LFO-Sauerstofftherapie nicht abschließend einschätzen inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard, insbesondere betreffend des Einsatzes von Dexamethason, in den Studien umgesetzt ist. Somit bestehen für die vorliegenden Studien Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studien werden trotzdem für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei Patientinnen und Patienten, die auf eine HFO-Sauerstofftherapie angewiesen sind und sich somit in der Regel in einer späteren, schwerwiegenderen Phase der Erkrankung befinden, ist Dexamethason hingegen ein essentieller Therapiebestandteil. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien ist somit mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Studie SOLIDARITY handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit dem Ziel, effektive COVID-19-Therapeutika zu identifizieren. Eingeschlossen werden hospitalisierte Erwachsene mit einer COVID-19-Erkrankung. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Studie ohne eine weitere differenzierte Aufarbeitung der Daten jedoch nicht geeignet, da keine

Auswertungen getrennt nach Beatmungsstatus (LFO vs. HFO / NIV) vorliegen. Solche Auswertungen sind aber für die vorliegende Bewertung erforderlich. Die Studie SOLIDARITY wurde in 405 Zentren in 30 verschiedenen Ländern durchgeführt. Hierunter fallen etwa Studienzentren in Ägypten, Honduras, Indien, Indonesien, Libanon, Pakistan, Peru und auf den Philippinen. Eine zu den hierzulande bestehenden Versorgungsmöglichkeiten vergleichbare medizinische Versorgung (z. B. hinsichtlich Beatmungs- und intensivmedizinischer Kapazitäten) ist in diesen Ländern nicht regelhaft gewährleistet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse somit zusätzlich erschwert. Zusammenfassend wird die Studie SOLIDARITY nicht zur Nutzenbewertung von Remdesivir herangezogen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Bewertung beruht auf quantitativen metaanalytischen Zusammenfassungen der Studienergebnisse. Sollte für einen Endpunkt eine quantitative Zusammenfassung wegen der geringen Anzahl von Studien oder dem Vorliegen von Heterogenität nicht angemessen sein, so erfolgt eine qualitative Zusammenfassung.

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten

#### Mortalität

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Meta-Analyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (ACTT-1 und GS5774-A) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. In der Studie CAP-2 zeigen sich hingegen keine Vorteile für Remdesivir auf das Gesamtüberleben, die einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergeben würden. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 führt daher zu einer heterogenen Datenlage, die unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen nicht bewertbar ist. Die Mortalitätsdaten können für die Nutzenbewertung somit nicht herangezogen werden.

#### Morbidität

Der Endpunkt Erholung wurde in allen drei relevanten Studien über unterschiedliche, aber in großen Teilen kongruente Ordinalskalen zum klinischen Status der Patientinnen und Patienten erfasst.

Zur Nutzenbewertung werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Erholung sowohl zu Tag 14 (CAP-2 und GS5774-A) bzw. Tag 15 (ACTT-1) als auch zum Studienende (Tag 28 [CAP-2 und GS5774-A] bzw. Tag 29 [ACTT-1]) herangezogen.

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Erholung zu Tag 14 / 15 in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Die Hinzunahme der Studie CAP-2 mit mäßiger Ergebnissicherheit ergibt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis bei homogener Datenlage.

Für die Teilpopulation LFO zeigt sich für den Endpunkt Erholung zu Studienende in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie. Durch die Hinzunahme der Studie CAP-2 ergibt sich in der Metaanalyse aller drei Studien ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Remdesivir + Standardtherapie bei homogener Datenlage, allerdings mit breiterem Konfidenzintervall (RR 1,17; 95%-KI 1,01 – 1,36). Zusammenfassend wird unter Berücksichtigung der

Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienpopulationen ein Vorteil für Remdesivir abgeleitet.

### Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Bei der Erhebung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in den Studien im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Entsprechend zeigen die Ergebnisse einzelner häufiger UEs (z. B. respiratorische Insuffizienz) vergleichbare Vorteile für Remdesivir wie die Ergebnisse zur Morbidität. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir nicht verwertbar sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Remdesivir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Remdesivir infrage stellen könnten.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit einer COVID-19-Erkrankung mit LFO zu Therapiebeginn, liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Hinzunahme der Studie CAP-2, führt jedoch zu einer heterogenen Datenlage, so dass sich keine Rückschlüsse für die Nutzenbewertung ableiten lassen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Erholung ebenfalls Vorteile für Remdesivir. Jedoch führt hier die Hinzunahme der Studie CAP-2 bei der Auswertung zu Tag 14/15 zu einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis. Bei Hinzunahme der Studie CAP-2 bei der Auswertung der Erholung zu Studienende verbleibt der Vorteil für Remdesivir statistisch signifikant, allerdings mit breiterem Konfidenzintervall.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da in den Studien die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben wurde.

Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.

Unsicherheiten betreffen die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien. Die in den Studien eingesetzte Standardtherapie gegen COVID-19 enthielt zwar auch Kortikosteroide, jedoch wurden diese in den Studien in sehr unterschiedlichem Ausmaß eingesetzt. Eine Behandlung mit Dexamethason soll laut S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - bei Patienten mit schwerer ( $SpO_2 < 90\%$ , Atemfrequenz  $> 30/\text{min}$ ) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen. Es ist unklar, inwiefern und in welchem Maße diese Empfehlung auch auf Patientinnen und Patienten mit moderater Schwere der COVID-19-Erkrankung, die mit LFO behandelt werden, zutrifft. Nach Aussagen der klinischen Stellungnehmerinnen und Stellungnehmer kommt in der Behandlungsphase von COVID-19 mit LFO ein gleichzeitiger Einsatz von Remdesivir und Dexamethason nur in einer kurzen Übergangsphase von der virusreplikativen zur hyperinflammatorischen Phase der Erkrankung

infrage. Ob der Einsatz von Dexamethason in den Studien in dieser Übergangsphase im ausreichenden Maße erfolgte, ist ebenfalls unklar.

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie bezüglich des Endpunkts Erholung. Unsicherheiten ergeben sich bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und aufgrund der heterogenen Studienlage in der Endpunktkategorie Mortalität.

Zusammengenommen wird ein geringer Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Generell ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 seit Beginn der Pandemie verbessert hat. Daher lässt sich die Behandlung von COVID-19 in den eingeschlossenen Studien, welche zu Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen. Da die Daten zu den Nebenwirkungen nicht bewertet werden können, ergeben sich zusätzliche Unsicherheiten. Schließlich ist auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse im Endpunkt Erholung auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten verbunden, da ein wesentlicher Bestandteil des Endpunktes die Entlassung aus dem Krankenhaus ist, welche in multizentrischen Studien regelmäßig regionalen Unterschieden unterworfen ist.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich trotz des Vorliegens von mehreren RCTs hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableiten.

- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Studienübergreifend bestehen bei der Patientenpopulation b) erhebliche Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Behandlung mit Dexamethason soll laut S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - bei Patienten mit schwerer ( $SpO_2 < 90\%$ , Atemfrequenz  $> 30/\text{min}$ ) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen. Entsprechend des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse ist für die in der Regel schwerer betroffenen Patienten, die eine HFO-Sauerstofftherapie erhalten, Dexamethason daher ein essentieller Teil der Therapie. Aus den Angaben zum Einsatz von Dexamethason, die nur für die Gesamtpopulationen vorliegen, lässt sich nicht zweifelsfrei ableiten, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten in den bewertungsrelevanten Teilpopulationen ist, der mit Dexamethason behandelt wurde. Bezüglich des heutigen Versorgungsstandards ist davon auszugehen, dass insbesondere im Vergleich zu den Studien ATCC-1 und GS5774-A ein höherer Anteil der Patienten, die HFO-Sauerstoff erhalten, Dexamethason erhalten würden. Die Ergebnisse der Studien werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Mortalität

Für die Teilpopulation HFO / NIV zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Morbidität

Für die Teilpopulation HFO / NIV zeigt sich für den Endpunkt Erholung, sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende in der Metaanalyse für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Bei der Erhebung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in den Studien im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Entsprechend zeigen die Ergebnisse einzelner häufiger UEs (z. B. respiratorische Insuffizienz) vergleichbare Vorteile für Remdesivir wie die Ergebnisse zur Morbidität. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir nicht verwertbar sind.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit einer COVID-19-Erkrankung mit HFO / NIV zu Therapiebeginn, liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

Studienübergreifend bestehen bei Patientinnen und Patienten mit HFO / NIV zu Therapiebeginn erhebliche Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studienergebnisse werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für den Morbiditätsendpunkt Erholung zeigt sich sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.

Ungeachtet der Unsicherheiten inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie als vollumfänglich umgesetzt angesehen werden kann, ergäben sich selbst bei inhaltlicher Bewertung weder positive noch negative Effekte für Remdesivir bei Erwachsenen, die zu Therapiebeginn HFO / NIV erhalten.

Zusammenfassend gibt es für COVID-19-erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie, die HFO / NIV zu Therapiebeginn erfordert, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Es wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen keine Jugendlichen in die Studien eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt weiterhin auch keine Daten zur Übertragung der Ergebnisse auf Jugendliche vor. Da es für COVID-19 deutlich

unterschiedliche Mortalitätsrisiken abhängig vom Alter gibt, lassen sich die für Erwachsene beobachteten Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht auf Jugendliche übertragen. Es liegen daher keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist auch für diese Patientenpopulation nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Veklury mit dem Wirkstoff Remdesivir.

Remdesivir ist zugelassen Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

- a) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten
- b) An COVID-19 erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten
- c) An COVID-19 erkrankte Jugendliche mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low- oder High-Flow-Sauerstoff bzw. eine nicht-invasive Beatmung erhalten

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für alle drei Patientengruppen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

##### zu Patientengruppe a)

Für diese Patientengruppe liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben eine heterogene Datenlage für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse im Endpunkt Mortalität sind daher insgesamt nicht bewertbar. Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Erholung Vorteile für Remdesivir. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind nicht verwertbar.

Unsicherheiten betreffen die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien. Die in den Studien eingesetzte Standardtherapie gegen COVID-19 enthielt zwar auch Kortikosteroide, jedoch wurden diese in den Studien in sehr unterschiedlichem Ausmaß eingesetzt. Eine Behandlung mit Dexamethason soll bei Patienten mit schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung erfolgen. Ob der Einsatz von Dexamethason in den Studien im ausreichenden Maße erfolgte, ist unklar.

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Remdesivir im Vergleich zur Standardtherapie bezüglich des Endpunkts Erholung. Unsicherheiten ergeben sich bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht bewertbarer Daten zu den Nebenwirkungen und aufgrund der heterogenen Studienlage in der Endpunktkategorie Mortalität.

Generell kann die Behandlung von COVID-19 in den eingeschlossenen Studien, welche zu Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, nur eingeschränkt auf die heutige Versorgungssituation übertragen werden.

Zusammengenommen wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

#### zu Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegen aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1 und GS5774-A Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Erholung) vor.

Es bestehen große Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des adäquaten Einsatzes von Dexamethason. Die Studienergebnisse werden dennoch dargestellt aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für den Morbiditätsendpunkt Erholung zeigt sich sowohl zu Tag 14 / 15 wie auch zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

Die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Remdesivir sind aufgrund der umfangreichen Miterfassung erkrankungsbezogener Ereignisse nicht verwertbar.

Ungeachtet der Unsicherheiten inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie als vollumfänglich umgesetzt angesehen werden kann, ergäben sich selbst bei inhaltlicher Bewertung in der Gesamtschau der Ergebnisse auch bei inhaltlicher Bewertung der Studien weder positive noch negative Effekte für Remdesivir.

Zusammenfassend gibt es für COVID-19-erkrankte Erwachsene mit einer Pneumonie, die HFO / NIV zu Therapiebeginn erfordert, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### zu Patientengruppe c)

Es wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen keine Jugendlichen in die Studien eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt weiterhin auch keine Daten zur Übertragung der Ergebnisse auf Jugendliche vor. Da es für COVID-19 deutlich unterschiedliche Mortalitätsrisiken abhängig vom Alter gibt, lassen sich die für Erwachsene beobachteten Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht auf Jugendliche übertragen. Es liegen daher keine verwertbaren Daten für Jugendliche vor und ein Zusatznutzen ist auch für diese Patientenpopulation nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A21-38) zugrunde gelegt. Als Basis dienen die an das RKI gemeldeten Infektionszahlen auf Basis der Lageberichte zum Stand vom 23. März 2021.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund des allgemeinen Infektionsgeschehens, zukünftig beschlossener oder zurückgenommen Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz, dem Fortschritt

bei der Durchimpfung der Bevölkerung sowie der Verbreitung und des Einflusses weiterer Varianten von SARS-CoV-2 mit massiven Unsicherheiten verbunden sind.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veklury (Wirkstoff: Remdesivir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf)

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Remdesivir darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

Remdesivir ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt. Der Unternehmer gibt in Modul 3 einen Krankenhausapothekeneinkaufspreis in Höhe von 460,00 € exkl. Mehrwertsteuer an.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remdesivir	1 x täglich	1	5 – 10	5 - 10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Remdesivir	100 mg	Initialdosis: 200 mg Erhaltungsdosis: 100 mg	Initialdosis: 2 x 100 mg Erhaltungsdosis: 1 x 100 mg	5 - 10	6 x 100 mg – 11 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwertsteuer	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remdesivir	1 PIK	460 €	87,40 €	547,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzung: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates				

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Remdesivir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Remdesivir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 1. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	26. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	17. August 2021 31. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken