

# 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

## 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.....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>12</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) wurde am 1. Juni 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. Dezember 2021 hat Veklury die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Januar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Remdesivir mit dem neuen Anwendungsgebiet (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.) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 19. April 2022 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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

#### **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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab und Nirmatrelvir/ Ritonavir sind zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie der COVID-19 Erkrankung, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021.
- zu 4. Der allgemein anerkannte 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.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt

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 Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID – 19 kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 Erkrankung nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab und Nirmatrelvir/ Ritonavir zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen

schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung und aufgrund der noch ausstehenden Nutzenbewertungen stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird auch für den Behandlungsbeginn mit Remdesivir nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, 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.

Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit schwerer ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ , Atemfrequenz  $> 30/\text{min}$ ) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

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 von nicht-hospitalisierten Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thrombose-prophylaxe, 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.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Remdesivir wie folgt bewertet:

Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GS9012 (PINETREE) vor.

Bei der Studie GS9012 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-3-Studie zur ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung. Eingeschlossen wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung, bei denen keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr notwendig oder zu erwarten war und die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufwiesen oder  $\geq 60$  Jahre alt waren. In der Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet, Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben, waren aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 584 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Remdesivir (N = 292) oder Placebo (N = 292) zufällig zugeteilt, wobei nur 279 vs. 283 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Kontrollarm) mindestens eine Behandlung erhielten. Die Studie wurde überwiegend in Studienzentren in den USA durchgeführt und aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen, der erhöhten Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper als Alternative zu Placebo und des erhöhten Anteils an Impfungen bei Hochrisikopatienten vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl (n = 1264) beendet.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

In der Studie GS9012 war der Einsatz von zugelassenen oder sich in Prüfung befindlichen antiviralen Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2 gemäß Studienplanung nicht erlaubt. Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie GS9012 insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie GS9012 stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

#### *Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation in Deutschland*

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie GS9012 ausgeschlossen. Zudem liegen in der Studie keine Angaben zum Serostatus der Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung entweder durch adäquaten Impfschutz oder durch eine durchlaufene Infektion auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen.

Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie) einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder  $\geq 60$  Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen.

Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Des Weiteren ist unklar, mit welcher Virusvariante die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infiziert waren. Die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weit verbreitete Virusvariante Omikron, bei der das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, lag zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vor.

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation wird die vorliegende Studie herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtmortalität*

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

### Morbidität

#### *Gesamthospitalisierung*

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Remdesivir- im Vergleich zum Kontrollarm auf. Der beobachtete Vorteil ist auf die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 zurückzuführen.

Die Hospitalisierung erfolgte in der Studie nach Ermessen des Prüfarztes und es wurden keine klaren Kriterien für eine Hospitalisierung vorgegeben. Zudem war der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ nicht präspezifiziert.

Die Übertragbarkeit des Vorteils bei der Gesamthospitalisierung und dessen Interpretierbarkeit für den deutschen Versorgungskontext wird dadurch erschwert, dass Patientinnen und Patienten in Deutschland unabhängig von der klinischen Symptomatik zur Applikation mit Remdesivir stationär aufgenommen werden.

#### *Hospitalisierung aufgrund von COVID-19*

Beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Remdesivir- im Vergleich zum Kontrollarm auf.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kurieren Patientinnen und Patienten milde und moderate Verläufe in der Regel in häuslicher Isolation aus, während eine Hospitalisierung in der Regel nur bei einer Verschlechterung der Symptomatik aufgrund von COVID-19 erfolgt. Daher kann eine Hospitalisierung im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.

### *Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache*

Für den Endpunkt „Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

#### *SUEs*

Für den Endpunkt „SUEs“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Schwere UEs*

Für den Endpunkt „schwere UEs“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Abbruch wegen UEs*

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie GS9012 zur ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei symptomatischen, ungeimpften Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung ohne notwendige zusätzliche Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor.

In der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierung bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Remdesivir im Vergleich zum Kontrollarm. Für den weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität, Bedarf intensivmedizinischer Behandlung aufgrund jeglicher Ursache, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUEs und schwere UEs jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es traten keine Therapieabbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf.

Zusammenfassend zeigt sich ein positiver Effekt in der Kategorie Morbidität, der im Ausmaß als gering einzustufen ist.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie GS9012 als niedrig eingestuft.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext hinsichtlich der Virusvarianten wie auch dem im Pandemieverlauf veränderten Immunstatus. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunkts Gesamthospitalisierung. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Remdesivir. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „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“. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GS9012 vor, die Remdesivir im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung untersucht.

Es traten keine Todesfälle auf.

Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich im Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ bzw. „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Remdesivir.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten „Schwere UE“ und „SUE“ keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum einen auf den deutschen Versorgungskontext und zum anderen auf Patientinnen und Patienten mit Infektionen mit den aktuell vorherrschenden Omikron- als auch zukünftigen Varianten des SARS-COV-2 Virus.

In der Gesamtschau des positiven Effektes auf Gesamthospitalisierung bzw. Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten, wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A22-04) zugrunde gelegt.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund von nicht ausreichend vorhersehbaren Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz 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: 29. März 2022):

[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 Patientinnen und Patienten engmaschig überwacht werden können.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientenpopulationen (Geimpfte und Ungeimpfte) übereinstimmt, werden die Kosten hier zusammen dargestellt.

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 seines Nutzenbewertungs-Dossiers einen Krankenhausapothekeneinkaufspreis in Höhe von 460,00 € exkl. Mehrwertsteuer an.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patient:innen sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Die Kosten für die genannte medikamentöse Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich und demnach nicht bezifferbar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remdesivir	1 x täglich	1	3	3
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	4	4 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				

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwertsteuer	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Remdesivir 100 mg	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 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Remdesivir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Januar 2022 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 12. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Mai 2022 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 28. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Mai 2022 14. Juni 2022 21. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken