

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Remdesivir

Vom 6. April 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf	10
5.	Beschluss	13
1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung.....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2	Nutzenbewertung	21
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	30
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	30
5.2	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	42
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	46

5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	51
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	59
D.	Anlagen	63
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	63
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 die 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 16. September 2022 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) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Oktober 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 „zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), 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 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (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 Methoden¹ 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 pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.04.2023):

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir:

- 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

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

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 vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Remdesivir Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab zugelassen zur Behandlung von Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Für die symptomatische Behandlung von viralen Infektionen stehen zudem medikamentöse Therapieoptionen wie zum Beispiel Analgetika oder Antipyretika-zur Verfügung.
- 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 Casirivimab/Imdevimab nach § 35a SGB V vom 6. Oktober 2022.
Beschluss über die Nutzenbewertung von Sotrovimab nach § 35a SGB V vom 3. November 2022.
- 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 Kinder und Jugendlichen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19 Erkrankung kann ambulant 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 vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffkombinationen Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab durch den G-BA bewertet. Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ist ein Zusatznutzen von Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab nicht belegt, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen. Tixagevimab/Cilgavimab ist erst seit Kurzem im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugelassen. Ein Beschluss gemäß § 35a SGB V liegt für diesen Wirkstoff noch nicht vor. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Bei moderaten und schweren Verläufen kann die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein. Insbesondere eine schwere Organbeteiligung (Lunge, Niere) kann auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig machen. Für Kinder und Jugendliche 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. Bei Kindern und Jugendlichen mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung wird eine Therapie mit Dexamethason empfohlen. 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. Diese Therapien können auch unter der Therapie mit Remdesivir angewendet werden.

Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. 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.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Remdesivir wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und

ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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 ≥ 60 Jahre alt waren. Von den 584 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprachen nur 8 der hier zu betrachtenden Teilpopulation (N = 3 im Interventionsarm und N = 5 im Kontrollarm). Bei diesen 8 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg trat bei den erhobenen Endpunkten - mit Ausnahme eines einzelnen unerwünschten Ereignisses (UE) im Kontrollarm (Preferred Term Ermüdung) - kein Ereignis auf.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remdesivir zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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 und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“. Vorliegend werden ausschließlich Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg berücksichtigt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der placebokontrollierten RCT GS9012 vor. Von den 584 in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprachen nur 8 der hier zu betrachtenden Teilpopulation (N = 3 im Interventionsarm und N = 5 im Kontrollarm). Aufgrund der geringen Stichprobengröße und fehlender auftretender Ereignisse in den erhobenen Endpunkten sind die vorgelegten Daten ungeeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert. In der Gesamtschau ist für Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, der Zusatznutzen für Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die hergeleiteten Patientenzahlen sind mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

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: 20. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

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 den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

Remdesivir ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. 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. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

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
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Remdesivir	<u>Initialdosis:</u> 200 mg	<u>Initialdosis:</u> 200 mg	<u>Initialdosis:</u> 2 x 100 mg	3	4 x 100 mg
	<u>Erhaltungsdosis:</u> 100 mg	<u>Erhaltungsdosis:</u> 100 mg	<u>Erhaltungsdosis:</u> 1 x 100 mg		
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Taxe-Klinik-EK)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remdesivir 100 mg	1 PIK	345,00 €	65,55 €	410,55 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzung: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates				

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Remdesivir eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Oktober 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 17. Oktober 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. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 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. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. März 2023 15. März 2023 22. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, < 18 Jahre, ≥ 40 kg)

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Remdesivir gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023 zu dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis 11 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Remdesivir

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT 23.05.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. September 2022):

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer 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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:2

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

ca. 2 600 –14 200 Patientinnen und Patienten

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: 20. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir	1 642,20 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten der Klinikpackung zzgl. der Mehrwertsteuer von 19% (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Remdesivir eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Remdesivir zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, eingesetzt werden können:

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 23. Mai 2023
BAnz AT 23.05.2023 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,
< 18 Jahre, ≥ 40 kg)**

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Remdesivir gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023 zu dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis 11 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Remdesivir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. September 2022):

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen bzw. Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer 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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-112)



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

ca. 2 600 bis 14 200 Patientinnen und Patienten

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: 20. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir	1 642,20 €
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten der Klinikpackung zzgl. der Mehrwertsteuer von 19 % (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Remdesivir eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Remdesivir zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, eingesetzt werden können:

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken



weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Remdesivir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, < 18 Jahre, \geq 40 kg)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Remdesivir
- **Handelsname:** Veklury
- **Therapeutisches Gebiet:** Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-887)

Modul 1

(PDF 403,59 kB)

Modul 2

(PDF 455,86 kB)

Modul 3A

(PDF 960,81 kB)

Modul 4A

(PDF 1,95 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,11 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Remdesivir (Veklury)

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, keine Erfordernis zusätzl| pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg mit einer COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Remdesivir:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Stand der Information: Oktober 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 557,63 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 20.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.02.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Remdesivir - 2022-10-15-D-887*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 20.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, keine Erfordernis zusätzl

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.01.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.10.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20. Februar 2023 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Remdesivir**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	06.02.2023
Pfizer Pharma GmbH	06.02.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.02.2023
AstraZeneca GmbH	06.02.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.02.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dransfeld	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Hogger	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Pettinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Domrös-Zougrana	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Genet	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Plesnila-Frank	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Wallisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	6. Februar 2023
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury®) – Vorgangsnummern 2022-10-15-D-879 (A22-113) und 2022-10-15-D-887 (A22-112)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die folgenden Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2022-10-15-D-879 (A22-113): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff RDV (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, ≥ 4 Wochen - < 12 Jahre)• 2022-10-15-D-887 (A22-112): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff RDV (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, < 18 Jahre, ≥ 40 kg) <p>Remdesivir (RDV) ist die erste antiviral wirksame Substanz, die für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) zugelassen wurde. Die anfangs bedingte Zulassung von RDV wurde im August 2022 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in eine reguläre umgewandelt.</p> <p>RDV verhindert die virale Replikation, wodurch die ursächlich viral ausgelöste Akutsymptomatik verbessert und die konsekutive Entstehung einer systemischen Hyperinflammation vermieden wird. Entsprechend zeigt sich der patientenrelevante Nutzen einer antiviralen Therapie mit RDV sowohl in der direkten Verbesserung des Gesundheitszustandes mit Genesung als auch in der Verhinderung der Progression zu schweren klinischen Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhter Mortalität.</p> <p>Eine besondere Rolle spielt dabei der Zeitpunkt des Einsatzes von RDV: So ist die Reduktion der Viruslast vor allem in der frühen Phase der Erkrankung relevant, wohingegen eine alleinige antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase mit primär entzündungsbedingter</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomatik von geringerem klinischen Wert ist – entsprechend sollte der Einsatz von RDV auch Leitlinien-gemäß so frühzeitig wie möglich erfolgen.</p> <p>Der klinische Nutzen einer frühen RDV-Therapie wurde bereits in den beiden vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt: Bei Patienten mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, die zu Therapiebeginn Low-Flow-Sauerstoff erhalten, und bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurde RDV vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Therapie nach ärztlicher Maßgabe jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen.</p> <p>Eine COVID-19-Impfung ist gemäß Zulassung möglich für Kinder ab 6 Monaten und die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt diese für Kinder und Jugendliche mit Grunderkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben [1]. Für Kinder zwischen 4 Wochen und 6 Monaten steht derzeit weder eine COVID-19-Impfung noch eine COVID-19-Therapie zur Verfügung.</p> <p>Des Weiteren gibt es für die gesamte Population der Kinder und Jugendlichen derzeit keine spezifischen Therapieempfehlungen und nur wenige zugelassene Therapieoptionen, die Behandlung orientiert sich in erster Linie an Evidenz und Erfahrungen aus der Behandlung Erwachsener. RDV ist bislang die einzige zugelassene antivirale Substanz zur Behandlung von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen. Für Kinder <12 Jahren stellt RDV derzeit die einzige zugelassene Therapie für COVID-19 überhaupt dar. Im Gegensatz zu den teils für Jugendliche zugelassenen monoklonalen Antikörpern ist bei RDV auf Basis der bisherigen Erkenntnisse und in Anbetracht des Wirkmechanismus</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
perspektivisch davon auszugehen, dass die antivirale Aktivität von RDV, die gegenüber der Omikron-Variante und deren Sublinien nicht verringert ist, auch gegenüber weiteren Varianten erhalten bleibt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A22-113: Seite I.12 Zeile 20ff</p> <p>A22-112: Seite I.12 Zeile 30ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von RDV im Vergleich zu der zVT nicht geeignet sind.</p> <p>Die Ergebnisse aus der einarmigen Studie GS5823 seien allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zVT erlauben, und die vom pU vorgelegten Daten in der Studie GS9012 seien nicht sinnvoll zu interpretieren, da im vorliegenden Anwendungsgebiet nur acht Patienten eingeschlossen und für patientenrelevante Endpunkte keine Ereignisse beobachtet wurden.</p> <p>Der vom pU angestrebte Evidenztransfer von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation basiere ausschließlich auf Überlegungen ohne diese mit Daten zu stützen.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>In den vorliegenden Anwendungsgebieten ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende identische virale Ursache und des antiviralen Wirkmechanismus von RDV von einer Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf die Population der Jugendlichen und Kinder auszugehen. Zudem sind</p>	<p>Es wurde keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ACTT-1, GS5774-A und CAP-2 für die Erwachsenen auf Kinder ab 4 Wochen bis 11 Jahren mit einem Mindestgewicht von 3 kg geliefert.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch die Symptome und radiologischen Befunde von schwer erkrankten Kindern denen von Erwachsenen ähnlich [2] und es ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wie bei Erwachsenen zu erwarten. Auch bei anderen viralen Erkrankungen wie beispielsweise einer Infektion mit dem Hepatitis C- oder dem humanen Immundefizienzvirus und den entsprechenden anti(retro)viralen Substanzen zu deren Behandlung hat sich gezeigt, dass aufgrund der identischen Erkrankungsursache und des identischen Wirkmechanismus der eingesetzten Substanzen die grundsätzliche antivirale Wirksamkeit über alle Altersstufen vergleichbar ist.</p> <p>Dies wird durch die Feststellungen der EMA zur Pharmakokinetik, die die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer darstellen, weiter bestätigt: Bereits im ersten Zulassungsverfahren zu RDV hat die EMA im Hinblick auf Jugendliche Folgendes vermerkt [3]:</p> <p style="padding-left: 40px;">The disposition of RDV and metabolites is expected to be similar in adults and adolescents; thus, the PK in adult patients is expected to be generalizable to adolescents.</p> <p>Die im Rahmen der Zulassung vorgelegten Daten zur Pharmakokinetik, auch aus Daten-Simulationen, zeigten unter anderem, dass bei den verwendeten gewichtsbasierten Dosierungen von RDV für den wichtigsten Wirkstoff (GS-441524) die pädiatrische Exposition mit der der Erwachsenen in einem akzeptablen Bereich</p>	<p>Es wird auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichbar war. Die Dosierung für nicht-hospitalisierte Jugendliche ≥ 40 kg wurde bereits im Rahmen der Erstzulassung von RDV für hospitalisierte Jugendliche zugelassen und aufgrund der Vergleichbarkeit der Exposition in dieser Altersgruppe mit der von Erwachsenen für die vorliegende Indikation bestätigt [2].</p> <p>Grundsätzlich ist somit davon auszugehen, dass der Altersunterschied hinsichtlich der grundsätzlichen antiviralen Aktivität und klinischen Wirksamkeit von RDV in der hier relevanten Population (nicht-sauerstoffpflichtige pädiatrische Patienten mit erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und pädiatrische Patienten mit Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff) keine Rolle spielt.</p> <p>Wie bei den Ergebnissen zur Wirksamkeit von RDV zeigte sich auf Basis der verfügbaren Daten ebenfalls eine vergleichbare Verträglichkeit; insgesamt wurde auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Sicherheitssignal festgestellt [2].</p> <p>Vor diesem Hintergrund hat die EMA für die beiden hier relevanten Patientenpopulationen eine Extrapolation der Daten von erwachsenen Patienten in Relation zu den für die pädiatrischen Patienten vorliegenden Daten vorgenommen und die jeweilige Zulassung erteilt.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Verlauf von COVID-19 ist bei den allermeisten Kindern und Jugendlichen mild; schwere Verläufe, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, sind in dieser Population selten, kommen jedoch vor. Vor diesem Hintergrund ist, wie auch das IQWiG anmerkt, die Datenlage bei pädiatrischen Patienten mit einer Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2-Infektion sehr begrenzt und ihre Aussagekraft entsprechend limitiert, insbesondere im Hinblick auf Patientenzahlen und Daten aus vergleichenden Studien. Ungeachtet dessen kann vor dem beschriebenen Hintergrund davon ausgegangen werden, dass RDV auch bei Kindern und Jugendlichen ausschließlich positive Effekte zeigt, wenn auch das Ausmaß des Effektes auf Basis der geringen Patientenzahlen nicht bestimmt werden kann. Entsprechend kann die jeweils bereits vorliegende Evidenz zu Erwachsenen auf die beiden hier relevanten Anwendungsgebiete übertragen werden, dies insbesondere bei pädiatrischen Patienten (<18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragung des vom G-BA festgestellten Zusatznutzens von RDV für Erwachsene auf die gesamte pädiatrische 	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungspopulation in den beiden hier relevanten Anwendungsgebieten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen, der aufgrund der nicht-vergleichenden Evidenz und der Unsicherheiten bei dem Ausmaß des Effekts als nicht quantifizierbar eingestuft wird. 	
A22-112: Seite I.12 Zeile 16ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Laut IQWiG 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), um die Möglichkeit einer Übertragbarkeit adäquat diskutieren zu können. Der pU hat dies nicht aufgearbeitet, anhand von ggf. in weiteren Studien eingeschlossenen pädiatrischen Patienten und den Erwachsenen der Studie GS9012.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Grunderkrankungen wie Lungenerkrankungen, ein geschwächtes Immunsystem oder koexistierende Atemwegsinfektionen können Kinder für eine schwere Atemwegserkrankung prädisponieren. Zu den Risikofaktoren, die bei Kindern mit einer SARS-CoV-2-Infektion für einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Aufnahme auf der</p>	<p>Es wurde auch keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Intensivstation festgestellt wurden, gehören komplexe chronische Erkrankungen, Typ-I-Diabetes, Übergewicht sowie angeborene Anomalien des Herz-Kreislaufsystems. Frühgeburtlichkeit wurde als Risikofaktor für schwere Erkrankungen bei Kindern unter zwei Jahren identifiziert [2].</p> <p>Die acht Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, die in die Studie GS9012 eingeschlossen wurden, wiesen die Risikofaktoren chronische Lungenerkrankung (sechs Patienten: 67% im RDV-3d-Arm vs. 80% im Placebo-Arm), Diabetes Mellitus (zwei Patienten: 33% vs. 20%) und Übergewicht (zwei Patienten: 33% vs. 20%) auf. Diese Risikofaktoren (und weitere) waren auch bei den in der Studie eingeschlossenen erwachsenen Patienten vorhanden (chronische Lungenerkrankung: jeweils 24% in beiden Behandlungsarmen, Diabetes Mellitus: 62,0 vs. 61,1%, Übergewicht Body Mass Index ≥ 30: 55,8% vs. 55,1%) [4].</p> <p>Die derzeitigen wissenschaftlichen und klinischen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Risikofaktoren bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ähnlich sind, so dass diese Frage im Rahmen der Zulassung nicht weiter verfolgt wurde [2]. Die Vergleichbarkeit der Risikofaktoren zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von sechs Monaten zeigt sich auch in den COVID-19-Impfempfehlungen der STIKO [1].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Aufgrund der Vergleichbarkeit der Risikofaktoren bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen den Populationen vorgenommen werden.	

Literaturverzeichnis

- [1] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 50/2022. STIKO: 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. 15. Dezember 2022.
- [2] European Medicines Agency. Assessment report on group of variations including an extension of indication assessment report. Invented name: Veklury. International non-proprietary name: remdesivir. Procedure No EMEA/H/C/005622/II/0035/G. 2022.
- [3] European Medicines Agency. Assessment report Veklury. International non-proprietary name: remdesivir. Procedure No EMEA/H/C/005622/0000. 2020.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®). Modul 4A. 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.

5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	06. Februar 2023
Stellungnahme zu	Remdesivir/Veklury®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>keine</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40, Z. 25-30	<p>Anmerkung: Bewertung des Vorgehens des pU zur Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation. Zur Einschätzung der Hospitalisierungsrate kommentiert das IQWiG: „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.“</p> <p>Aufgrund der nicht Verfügbarkeit von genaueren Informationen zur Hospitalisierungsrate der Gruppe 15- bis 17-Jährige, lässt sich bei der Berechnung der Patientenzahlen eine gewisse Unsicherheit nicht vermeiden. Pfizer sieht aber unter diesen Bedingungen die Vorgehensweise und die Annahmen des pU als gerechtfertigt und nachvollziehbar an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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, aber in Anbetracht des Fehlens genaueren verfügbaren Informationen sind sie gerechtfertigt und nachvollziehbar.</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die hergeleiteten Patientenzahlen sind mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.01.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Remdesivir (Veklury) im Anwendungsgebiet Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem zugelassenen Produkt im entsprechenden Anwendungsgebiet (Sotrovimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern:</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Remdesivir (Veklury) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Ebenso war für die Bewertung die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen vorgesehen. Jedoch gingen im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Betroffenen oder Patientenorganisationen ein.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag der externe Sachverständige konkret geleistet hat. Dies ist insofern bedauerlich, da sich das hier vorliegende Anwendungsgebiet vor allem auf vulnerable Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf bezieht.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erfahrungen mit dieser diversen Patientenpopulation können für eine Bewertung besonders wertvoll sein. GSK regt im Sinne einer transparenten Darstellung an, hier weitere Details zu nennen. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an. GSK bedauert, dass bei der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldung von Patientenorganisationen vorlag.</p>	
<p>Übertragbarkeit der Studiendaten auf Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht</p> <p>Entgegen der Empfehlung des IQWiGs, die Studiendaten der Studienpopulation ab 18 Jahren und den sich daraus ergebenden Zusatznutzen nicht auf die Population der Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht zu übertragen, unterstützt GSK die Entscheidung der Europäischen Arzneimittelkommission, die die vorliegenden Daten als ausreichend für eine Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren erachtet hat.</p>	<p>Es wurde keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>
<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Die Berechnung der GKV-Zielpopulation in der Indikation COVID-19 ist aufgrund der Pandemie-bedingten Unsicherheiten nur mit einer hohen Unsicherheit möglich, weswegen eine verlässliche Berechnung bis dato nicht möglich ist. Dieser Einschätzung ist auch das IQWiG in vielen Verfahren dieser Indikation gefolgt, indem es anerkennt, dass das Infektionsgeschehen in Deutschland sehr dynamisch und von diversen Faktoren abhängig ist und daher die Schätzung der zukünftigen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit extremen Unsicherheiten behaftet ist. Grundsätzlich kann auch durch die Angabe</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die hergeleiteten Patientenzahlen sind mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer breiteren Spanne der Unsicherheit begegnet werden. Allerdings bleiben alle Berechnungswege mit einer hohen Unsicherheit behaftet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Remdesivir/Veklury®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.01.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Bericht-Nr.: 1494) zum Wirkstoff Remdesivir (Veklury®) nehmen [1].</p> <p>Remdesivir wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)• Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [2]. <p>Gegenstand der laufenden Nutzenbewertung ist die Behandlung von pädiatrischen Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p> <p>AstraZeneca ist als zuständiger pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel EVUSHELD® (Tixagevimab/Cilgavimab), das zur Behandlung</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht angewendet wird [3], direkt betroffen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7 S. 16, Z. 7 ff	<p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Da für pädiatrische Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht keine ausreichende Datengrundlage vorliegt und somit keine Ableitung des Zusatznutzens gemäß den Anforderungen des G-BA möglich ist, erfolgte ein Evidenztransfer von erwachsenen Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln auf pädiatrische Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht im Anwendungsgebiet. Dafür wurden folgende Kriterien berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften 	<p>Es wurde keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zulassung durch die EMA erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse von Populations-Pharmakokinetik-Modellen und Simulationen, die beim empfohlenen Dosierungsschema vergleichbare Serumexpositionen von Remdesivir bei pädiatrischen Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht erwarten lässt, wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden. Angesichts der bereitgestellten ergänzenden Informationen wird geschlussfolgert, dass keine Dosisreduktion erforderlich ist. Diese Annahme wird aus pharmakokinetischer Sicht gestützt [4].</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass sich weder der Wirkmechanismus noch die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Remdesivir zwischen Erwachsenen und Kindern unterscheiden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vergleichbarer Wirkmechanismus <p>Es gibt keine Hinweise auf unterschiedliche Wirkmechanismen bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vergleichbare Erkrankungsmanifestation und -progression <p>Erkrankungsmanifestation und -progression unterscheiden sich zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen nicht wesentlich. SARS-CoV-2-Infektionen verlaufen zwar bei Kindern in der Regel milder als bei Erwachsenen. Das trifft jedoch primär auf</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weitgehend gesunde Kinder zu, nicht jedoch auf die hier primär relevante Gruppe von Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf [5, 6].</p> <ul style="list-style-type: none">• Die zweckmäßige Vergleichstherapie stimmt überein <p>Für Kinder gibt es derzeit keine spezifischen Therapieempfehlungen und wenige zugelassene Therapien.</p> <p>Sowohl für Erwachsene als auch für pädiatrische Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht wurde die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ausgewiesen.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass pädiatrische Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht von der Behandlung in ähnlicher Weise profitieren wie Erwachsene.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die bereits vom G-BA bewertete Evidenz für Erwachsene kann auf pädiatrische Patient:innen mit mindestens 40 kg Körpergewicht übertragen werden.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5 S. 14, Tabelle 2, Fußnote d	<p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gemäß Fachinformation wird Tixagevimab/Cilgavimab intramuskulär verabreicht [3].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Tixagevimab/Cilgavimab ist ein intramuskulär anzuwendender Wirkstoff.</p>	Die Anmerkung wurde zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *IQWiG-Bericht Nr. 1494 Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, < 18 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2023.
2. GILEAD, *Fachinformation Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. 2023.
3. AstraZeneca, *Fachinformation EVUSHELD® 150 mg + 150 mg Injektionslösung*. 2023.
4. European Medicines Agency (EMA), *Assessment report on group of variations including an extension of indication assessment report 2022*.
5. Mantovani, A., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis*. *Pediatr Res*, 2021. **89**(4): p. 733-737.
6. Bellon, M., et al., *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Load Kinetics in Symptomatic Children, Adolescents, and Adults*. *Clin Infect Dis*, 2021. **73**(6): p. e1384-e1386.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.2.2023
Stellungnahme zu	Remdesivir (Veklury)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Remdesivir (Veklury) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Remdesivir ist im neuen Anwendungsgebiet u. a. zugelassen zur Behandlung von 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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Dies begründet das Institut mit der geringen Anzahl eingeschlossener Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zudem akzeptiert das IQWiG den Evidenztransfer von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation nicht, da eine Bewertung der Vergleichbarkeit der beiden Populationen aufgrund fehlender Informationen nicht möglich sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Remdesivir wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der</p>	<p>Es wurde keine hinreichende Begründung für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit mindestens 40 kg Körpergewicht geliefert. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keiner Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Remdesivir (D-879 + D-887)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 20. Februar 2023

von 15:32 Uhr bis 15:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH (Gilead)**:

Frau Dransfeld

Frau Hogger

Frau Pettinger

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Dr. Domrös-Zougrana

Frau Genet

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)**:

Frau Plesnila-Frank

Frau Wallisch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Terzieva

Herr Dang

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:32 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir haben im Augenblick zwei Dossiers, die wir hier zusammen beraten, zum einen D-879, Remdesivir, COVID-19, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Kinder zwischen vier Wochen und unter 12 Jahren, und zum anderen das Dossier D-887, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Patienten unter 18 Jahren \geq 40 kg. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 11. Januar und vom 12. Januar 2023. Dazu haben der betroffene pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences und als weitere pharmazeutische Unternehmer Pfizer, GlaxoSmithKline und AstraZeneca Stellung genommen, zudem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Es gab keine Kliniker, die eine Stellungnahme abgegeben haben.

Ich muss ganz flott die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Zugeschaltet sind Frau Dransfeld, Frau Hogger und Frau Pettinger von Gilead, für den vfa Herr Bussilliat, außerdem für Pfizer Pharma Frau Dr. Domrös-Zougrana und Frau Genet, für Glaxo Frau Plesnila-Frank und Frau Wallisch sowie Frau Terzieva und Herr Dang von Astra. Damit haben wir alle.

Dann gebe ich – ich nehme an, Sie machen das, Frau Dransfeld – dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. Die Probleme sind ja bekannt: Wie sieht es aus mit der Übertragbarkeit von Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf Kinder- und Jugendlichenpopulationen. Danach werden wir in eine wahrscheinlich relativ kurze Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Frau Dransfeld, ich sehe Sie nicken; dann dürfen Sie beginnen.

Frau Dransfeld (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ganz herzlichen Dank für die einleitenden Worte. Zunächst darf ich uns wie immer ganz kurz vorstellen. Frau Susanne Pettinger ist in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung bei Gilead für den Bereich COVID-19 verantwortlich. Frau Sarah Hogger ist Biostatistikerin und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Sabine Dransfeld; ich bin in der Abteilung Market Access bei Gilead Sciences für die Bereiche HIV und Lebererkrankungen und für das Remdesivir verantwortlich.

Wir sprechen heute nun tatsächlich bereits zum dritten Mal über die Substanz Remdesivir. Die Erläuterung zum Wirkmechanismus kann ich an der Stelle tatsächlich sehr kurz halten; er ist aber dennoch wichtig: Remdesivir verhindert direkte Virusreplikation über die Hemmung der viralen Polymerase. Diese Struktur ist in ihrer Sequenz sehr stabil und hat sich auch im Verlauf der viralen Evolution im Grunde überhaupt nicht verändert. Das heißt, die Wirksamkeit von Remdesivir – und das ist das Wichtige daran – ist variantenunabhängig.

Bei frühem Einsatz verbessert Remdesivir nicht nur die Akutsymptomatik von COVID-19, sondern verhindert nachweislich auch die Progression in schwere Verläufe mit erhöhter Mortalität. Entsprechend hat der G-BA in den beiden vorherigen Verfahren zu Remdesivir jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben, zum einen für die sauerstoffpflichtigen Erwachsenen mit Low-Flow-Sauerstoff zu Baseline und zum anderen für die Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben.

Die anfänglich bedingt erteilte Zulassung von Remdesivir wurde im August letzten Jahres in eine reguläre Zulassung umgewandelt; im September ist dann die pädiatrische Zulassungserweiterung auf die beiden Populationen erfolgt, über die wir hier heute sprechen. In der sauerstoffpflichtigen Population wurde die Zulassung auf pädiatrische Patienten im Alter von 4 Wochen bis zu 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg erweitert. Wie bei den pädiatrischen Zulassungserweiterungen üblich, basiert diese Zulassung

auf einer einarmigen Studie, nämlich der Phase-II/III-Studie GS5823, in die insgesamt 53 hospitalisierte Patienten eingeschlossen wurden, davon allerdings nur 20 in der hier relevanten Population. Die Daten aus der Studie haben wir dann auch mit dem Dossier vollumfänglich vorgelegt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich in der pädiatrischen Population das sehr gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil bestätigt, das wir bereits bei den erwachsenen Patienten gesehen haben. In den nicht sauerstoffpflichtigen Populationen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf wurde die Zulassung auf pädiatrische Patienten unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erweitert, ohne jeglichen weiteren Alters-Cut. Dieser Zulassung liegt die Phase-III-Studie GS9012 zugrunde, über die wir im letzten Verfahren schon ausführlich gesprochen haben. Die Studie GS9012 ist doppelblind und placebokontrolliert.

Allerdings wurden insgesamt nur acht Patienten aus der hier relevanten Population eingeschlossen, davon drei im Kontrollarm und fünf im Vergleichsarm. Die absoluten Zahlen pädiatrischer Patienten sind damit sehr gering, was insgesamt bei pädiatrischen Zulassungserweiterungen nicht unüblich ist und was bei COVID-19 die Realität und die klinische Situation entsprechend widerspiegelt. Die Daten waren aber im Kontext des Evidenztransfers ausreichend für eine europäische Zulassung, und Remdesivir ist nun die erste antivirale Therapie gegen COVID-19, die für Kinder unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg zugelassen ist. Wir glauben tatsächlich auch, dass wir zumindest diskutieren können, ob wir die Daten in diesem Fall extrapolieren können, weil unserer Auffassung nach die wichtigsten Grundvoraussetzungen für einen Evidenztransfer gegeben sind, und dies angefangen bei der Feststellung der EMA.

Als Erstes ist das Erkrankungsbild bei Kindern und Erwachsenen aufgrund der identischen viralen Ursache grundsätzlich vergleichbar. Das wurde bereits bei anderen viralen Erkrankungen, beispielsweise der Hepatitis C, entsprechend akzeptiert. Auch die Symptome und die radiologischen Befunde von schwerer erkrankten Kindern, also von Patientinnen und Patienten in der hier relevanten pädiatrischen Population, sind denen von Erwachsenen ähnlich, und entsprechend ist auch ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität zu erwarten. Auch die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind vergleichbar.

Da es sich um die identische virale Ursache handelt, ist aufgrund des Wirkmechanismus von Remdesivir natürlich auch davon auszugehen, dass die Wirksamkeit bei Kindern zum einen gegeben und zum anderen auch vergleichbar ist. Das heißt, Remdesivir wird die Virusreplikation bei Kindern genauso hemmen wie bei Erwachsenen. Auch die Pharmakokinetik und dabei insbesondere die Exposition der Substanz im pädiatrischen Bereich ist als Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer mit der von Erwachsenen vergleichbar. Bei der Verträglichkeit als Letztes zeigen sich ebenfalls keine altersspezifischen Unterschiede. Natürlich sind die Verläufe bei Kindern und Jugendlichen insgesamt glücklicherweise deutlich, deutlich milder als bei Erwachsenen, aber dennoch kommt es auch hier zu schweren und behandlungsbedürftigen Erkrankungsverläufen, und genau in dieser Population kann man die Übertragbarkeit der Daten unserer Auffassung nach durchaus besprechen. Ob das Ausmaß des Effekts tatsächlich vergleichbar ist, das lässt sich ganz sicher nicht sagen. Das heißt, das Ausmaß des Zusatznutzens fällt –

(Tonstörung)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört Sie nicht mehr, Frau Dransfeld.– Sie ist rausgeflogen.– Dann warten wir eine Sekunde; sie wird wiederkommen.– Ich höre wieder etwas.

Frau Dransfeld (Gilead): Okay. Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hören wir Sie wieder. Wir haben gewartet. Sie waren beim Evidenztransfer, Pharmakokinetik, Verträglichkeit. Das haben wir noch gehört, und dann waren Sie weg.

Frau Dransfeld (Gilead): Das tut mir total leid; mein Computer zickt gerade. Verstehen Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

(Tonstörung)

Jetzt hören wir allerdings gar nichts. – Jetzt hören wir Sie wieder. Erzählen Sie einfach flott zu Ende.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich war tatsächlich gerade schon zu Ende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben gesagt: Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer liegen vor. Dann: vergleichbarer Verlauf, Risikofaktoren, Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, Verträglichkeit. Es ist eben auch hier in der Gruppe der kindlicheren Patienten unter 40 kg davon auszugehen, dass das wirkt, auch wenn die Krankheitsverläufe Gott sei Dank bei Kindern leichter sind, aber auch da gibt es schwere Verläufe, und gerade bei den schweren Verläufen brauchen wir das Remdesivir. – Das war in kurzen Worten Ihre Conclusio, die Sie gezogen hatten.

Frau Dransfeld (Gilead): Perfekt. Ich hätte es nicht schöner formulieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehen Sie, wir sind für die Schönheit der deutschen Sprache verantwortlich. Dann bedanke ich mich ganz herzlich für diese Einführung.

Frau Dransfeld (Gilead): Vielleicht ganz kurz. Wir haben jetzt gerade hochgradig flexibel einmal den Rechner umgewerkelt. Das heißt, ich habe jetzt den Rechner von Frau Hogger, sodass sie keinen mehr hat, aber neben mir sitzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, alles klar. – Dann würde ich jetzt einfach in die Fragerunde einsteigen, denn ich wollte Sie fragen: Weshalb sehen Sie die Vergleichbarkeit pädiatrischer Patienten mit erwachsenen Patienten als gegeben an? Das hatten Sie uns ja gerade am Schluss vorgetragen. Insofern brauchen wir da keine Zeit zu schinden, um das nochmals zu hören. – Bitte schön, Frau Nink.

Frau Nink: Ich wollte noch mal kurz auf die Datensituation zu sprechen kommen. Frau Dransfeld, Sie haben sehr anschaulich beschrieben, wie wenig Daten wir hier haben. Sie haben auch verschiedentlich die EMA bemüht. Dazu möchte ich auch etwas sagen, weil sich die EMA selber in beiden Indikationen zu der Datensituation geäußert hat.

Hinsichtlich der Indikation mit dem erhöhten Risiko für den schweren Verlauf, wo es die acht Patienten in der Studie GS9012 gibt, von denen drei Remdesivir bekommen haben, hat sie geäußert, dass der Efficacy- und der Safety-Datensatz zu eingeschränkt sind, um hierzu bedeutsame Schlussfolgerungen zu dieser Population zu ziehen. Sie hat sich auch zu der einarmigen Studie geäußert und bedauert, dass es eine Single-Arm-Studie ist und keine Schlussfolgerungen zu Wirksamkeitsendpunkten möglich sind. Deswegen würde ich hier doch gerne noch einmal die Frage stellen, warum Sie eigentlich keine vergleichende Studie gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Ja, die Datenlage ist mau. Dessen ungeachtet war die Studie natürlich in dieser Form auch mit der EMA abgesprochen. Sie können davon ausgehen, dass wir ansonsten auch keine auf dieser Studie basierende Zulassung erhalten hätten. Sie haben völlig recht, im EPAR hat die EMA deutlich gesagt, welche Unsicherheiten sie hier sieht. Trotz alledem glauben wir – nicht nur die EMA –, dass wir auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeiten, also der vielen Aspekte, die wir zusätzlich noch besprochen haben, was das Krank-

heitsbild, die virale Ursache, die Wirksamkeit in vergleichbarer Größenordnung und die identische Sicherheit angeht, hier tatsächlich über eine Vergleichbarkeit oder über eine Übertragbarkeit diskutieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink? – Wir nehmen es zur Kenntnis.

Frau Nink: Wir nehmen es zur Kenntnis. Ich glaube nicht, dass die EMA etwas gegen eine vergleichende Studie gehabt hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich glaube, wir auch nicht. Insofern hätten wir als pharmazeutischer Unternehmer bzw. jetzt hier in diesem Setting genauso gern eine vergleichende Studie gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist doch klar. Okay. Weitere Fragen? – Ich sehe keine; ich erwarte auch keine. – Nein. – Frau Dransfeld, verweisen Sie auf Ihr Eingangsstatement, oder wollen Sie es uns noch mal vorlegen?

Frau Dransfeld (Gilead): Ich habe tatsächlich einen Satz als Abschlussstatement vorformuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann tragen Sie ihn bitte vor.

Frau Dransfeld (Gilead): Zuerst einmal vielen Dank für die Anhörung und die Diskussion. Ich glaube, wir haben alles soweit besprochen. Der Satz, den ich hier tatsächlich gerne noch mal vortragen würde, wäre der: Wie fast immer bei pädiatrischen Zulassungserweiterungen ist die Datenlage im Kontext der Nutzenbewertung eine echte Herausforderung. – Ja, damit verweise ich noch einmal auf meine einleitenden Worte zu Remdesivir und sage herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihre Kolleginnen. Es war ja zu erwarten, dass das hier relativ schnell ging. Danke, dass Sie sich trotzdem Zeit genommen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. – Bis zum Beginn der nächsten Anhörung unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 15:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-245-z Remdesivir

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Remdesivir

Behandlung von Kindern und Jugendlichen (ab 4 Wochen und unter 18 Jahren) mit COVID-19

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">- Casirivimab/Imdevimab (Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene, ohne zusätzliche Sauerstofftherapie und mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf), Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 06. Oktober 2022.- Remdesivir (Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr), Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. September 2021.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Remdesivir J05AB16 Veklury®	Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) • Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.
Dexamethason H02AB02 Dexa inject JENAPHARM®	Dexa 4/8/40/100 mg inject JENAPHARM 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), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.
Casirivimab/ Imdevimab N/N Ronapreve®	Ronapreve wird angewendet zur: <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. - Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht. Bei der Anwendung von Ronapreve sind Informationen über die Aktivität von Ronapreve gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen.
Sotrovimab N/N Xevudy®	Xevudy ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tixagevimab /
Cilgavimab
J06BD03
Evusheld®

EVUSHELD wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-245(Remdesivir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Oktober 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen	25

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECMO	extracorporeal mechanical oxygenation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAB	monoklonaler Antikörper
MAGICapp	Making GRADE the Irresistible Choice
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
nCoV-2019	novel Coronavirus-2019
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institute of Health
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
ROBINS	Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies - of Interventions
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SpO ₂	percentage of oxyhemoglobin saturation
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 4 Wochen und unter 18 Jahren mit COVID-19

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.10.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 905 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein CR identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnte kein Systematischer Review identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Fraile Navarro D et al., 2022 [1].

Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Zielsetzung/Fragestellung

To develop recommendations specific to paediatric COVID-19 care

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; Eltern von betroffenen Patienten werden einbezogen
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- „Living Systematic Review“

LoE / GoR

- For systematic reviews, the risk of bias or quality assessment of included studies presented in the review is used where available. For individual primary studies, each study is assessed for risk of bias. Randomised trials are assessed using the Cochrane Risk of Bias 2.0 assessment tool. Non-randomised studies are assessed using the ROBINS-I Risk of Bias assessment tool.
- This guideline uses GRADE methodology, which is supported by the online guideline development and publication platform ‘MAGICapp’ (Making GRADE the Irresistible Choice)
- The following criteria are used in determining the strength of recommendations:
 - Strong for: moderate to high certainty evidence suggests that benefits in critical outcomes clearly outweigh the reported harms; a strong recommendation can be made in the absence of high-certainty evidence if patients are expected to highly desire such practice and there are no potential harms in providing it.
 - Strong against: moderate to high certainty evidence suggests harms outweigh benefits; high certainty evidence suggests lack of benefits.
 - Conditional for: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, patients would mostly want to receive the practice, and there is no significant resources implication in doing so; low certainty evidence suggests benefits outweigh harms and there are no significant implications in patients’ preferences or resources implications.
 - Conditional against: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, but there is expected large variation in patients’ preference to receive this practice or important resource implications; low certainty evidence

suggests harms outweigh benefits and there are no significant implications in patients' preferences or resource implications.

- Consensus statement: evidence is absent or of insufficient certainty; unclear balance between benefits and harms, and there is expected large variation in patients' preferences. No formal method of reaching consensus was used but this was addressed in internal reviews.
- Wenn klinische Studien keine Kinder und / oder Jugendliche einschlossen, wurde automatisch eine Stufe nach unten bewertet

Sonstige methodische Hinweise

- Safety und Pharmakokinetische Daten wurden von Kindern einbezogen, während Efficacy Daten extrapoliert wurden
- Wenn keinerlei systematische klinische Evidenz verfügbar für Kinder und / oder Jugendliche wurden die Empfehlungen auf Basis von „Best practice“ geschlossen

Treatments for COVID-19

Corticosteroids (GRADE: low certainty; conditional recommendation)

Consider using dexamethasone daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in children and adolescents with acute COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated patients).

Dexamethasone (GRADE: low certainty; conditional recommendation)

Do not routinely use dexamethasone (or other corticosteroids) to treat COVID-19 in children or adolescents who do not require oxygen

Tocilizumab (GRADE: low certainty; conditional recommendation)

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation

Corticosteroids

Evidence informing these recommendations comes from a recent meta-analysis of seven randomised controlled trials of patients with critical COVID-19; one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19; and one study of patients with severe COVID-19.³⁶ Evidence indicates that corticosteroids reduce deaths in adult patients with critical or severe COVID-19, but may increase deaths in adult patients with moderate COVID-19. Although these trials did not include children, due to a reduction in death along with no important resource implications and the likely acceptability of these drugs, we recommend considering using corticosteroids in children and adolescents with COVID-19 who are receiving oxygen, including mechanically ventilated children.

Tocilizumab

The evidence supporting the use of tocilizumab comes from ten randomised trials that compared tocilizumab with standard care in 6570 adults hospitalised with COVID-19. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19.²⁶ Evidence indicates that tocilizumab probably reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to the intensive care unit. Given this evidence, the previous experience on using tocilizumab in children plus the absence of trials in children and adolescents, the PAC Panel formulated a conditional recommendation supporting the use of tocilizumab in children and adolescents.

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2022 [2].

Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 10.0.0

Zielsetzung/Fragestellung

Develop evidence-based rapid guidelines intended to support patients, clinicians and other health-care professionals in their decisions about treatment and management of patients with COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline and Embase were searched through May 31, 2022
- Letzte Aktualisierung: August 30, 2022

LoE/GoR

- Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and the Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)
- As per GRADE methodology, recommendations are labeled as “strong” or “conditional”. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate conditional recommendations. Abbildung 1 provides the suggested interpretation of strong and weak recommendations for patients, clinicians, and healthcare policymakers. For recommendations where the comparators are not formally stated, the comparison of interest is implicitly referred to as “not using the intervention”. These recommendations acknowledge the current “knowledge gap” and aim at avoiding premature favorable recommendations for their use and to avoid encouraging the rapid diffusion of potentially ineffective or harmful interventions.

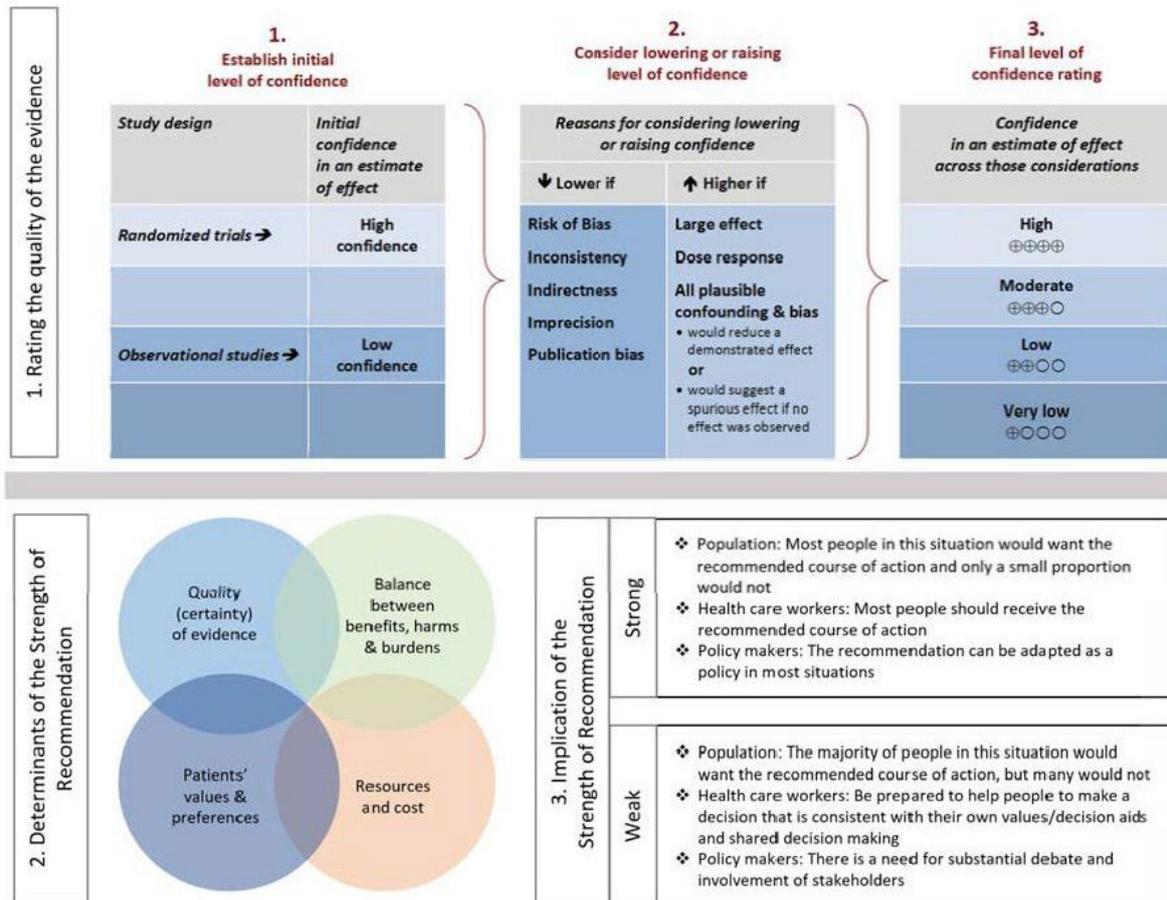


Abbildung 1: Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology (unrestricted use of the figure granted by the U.S. GRADE Network)

Sonstige methodische Hinweise

- In addition, given the need for an urgent response to a major public health crisis, the methodological approach was modified according to the Guidelines International Network/McMaster checklist for the development of rapid recommendations.
- For several interventions, no direct evidence was available other than case reports or mechanistic considerations. The panel either decided to include plausible indirect evidence and make a recommendation (e.g., from studies of SARS-CoV) or to provide a short narrative discussion of the intervention.
- This is a living guideline that will be frequently updated as new data emerges. Updates and changes to the guideline will be posted to the IDSA website.

Empfehlungen

Corticosteroids

Section last reviewed and updated 9/25/2020

Last literature search conducted 9/4/2020

- Recommendation 7: Among hospitalized critically ill patients* with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
 - Severity definition: *Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and extracorporeal mechanical oxygenation (ECMO). Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS.
- Recommendation 8: Among hospitalized patients with severe*, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
 - Severity definition: *Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen.
- Recommendation 9: Among hospitalized patients with non-severe* COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Severity definition: *Non-severe illness is defined as patient with a SpO₂ > 94%not requiring supplemental oxygen.

Inhaled Corticosteroids

Section last reviewed and updated 3/14/2022

Last literature search conducted 2/28/2022

- Recommendation 10 (NEW 3/14/2022): Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against inhaled corticosteroids outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

IL-6 blockade

Section last reviewed and updated 9/14/2021

Last literature search conducted 8/31/2021

- Recommendation 11: Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation†, Low certainty of evidence)
 - Remarks: Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab.
 - In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥75 mg/L.
 - Severity definitions:

- *Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen.
- **Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and ECMO. Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS.

Neutralizing Antibodies for Treatment

Section last reviewed and updated 5/23/2022

Last literature search conducted 4/30/2022

- Recommendation 21: In persons exposed to COVID-19 who are at high risk of progression to severe COVID-19, the IDSA guideline panel suggests post-exposure casirivimab/imdevimab only when predominant regional variants* are susceptible to the agent**. (Conditional recommendation†, Low certainty of evidence)
 - *Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen.
 - **Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and ECMO. Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS.

†The guideline panel concluded that the desirable effects outweigh the undesirable effects, though uncertainty still exists, and most informed people would choose the suggested course of action, while a substantial number would not.

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2022 [4].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 65.1

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline aims to provide specific, patient-focused recommendations on management and care of people with suspected or confirmed COVID-19. With the exception of chemoprophylaxis for the prevention of infection in people exposed to COVID -19, the guideline does not include other interventions used in the prevention of COVID-19 infection or transmission. Within each recommendation, the patient population of interest is specified.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: multidisciplinary guideline panels;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: All panel members complete a declaration of potential conflicts of interest, and absent themselves from discussions related to these potential conflicts;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Ständige Aktualisierung: 28.09.2022

LoE/GoR

- For systematic reviews, the risk of bias or quality assessment of included studies presented in the review is used where available. For individual primary studies, each study is assessed for risk of bias. Randomised trials are assessed using the Cochrane Risk of Bias 2.0 assessment tool. Non-randomised studies are assessed using the ROBINS-I Risk of Bias assessment tool.
- This guideline uses GRADE methodology, which is supported by the online guideline development and publication platform 'MAGICapp' (Making GRADE the Irresistible Choice)
- The following criteria are used in determining the strength of recommendations:
 - Strong for: moderate to high certainty evidence suggests that benefits in critical outcomes clearly outweigh the reported harms; a strong recommendation can be made in the absence of high-certainty evidence if patients are expected to highly desire such practice and there are no potential harms in providing it.
 - Strong against: moderate to high certainty evidence suggests harms outweigh benefits; high certainty evidence suggests lack of benefits.
 - Conditional for: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, patients would mostly want to receive the practice, and there is no significant resources implication in doing so; low certainty evidence suggests benefits outweigh harms and there are no significant implications in patients' preferences or resources implications.
 - Conditional against: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, but there is expected large variation in patients' preference to receive this practice or important resource implications; low certainty evidence suggests harms outweigh benefits and there are no significant implications in patients' preferences or resource implications.
 - Consensus statement: evidence is absent or of insufficient certainty; unclear balance between benefits and harms, and there is expected large variation in patients' preferences. No formal method of reaching consensus was used but this was addressed in internal reviews.

Empfehlungen

6.1 Recommended disease-modifying treatments

6.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

6.1.1.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for children and adolescents

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in children and adolescents with COVID-19 aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

 Only in research settings

Do not use casirivimab plus imdevimab in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who have **mild or asymptomatic COVID-19** outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab in **seronegative** children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who require oxygen and who are at high risk of disease progression.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** children and adolescents hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.2 Corticosteroids (inhaled)

6.1.2.2 Corticosteroids (inhaled) for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using inhaled corticosteroids (budesonide and ciclesonide) within 14 days of symptom onset for the treatment of symptomatic COVID-19 in children and adolescents who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

6.1.3 Corticosteroids (systemic)

6.1.3.3 Corticosteroids (systemic) for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using dexamethasone daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **children and adolescents with acute COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

 Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other oral or parenteral steroids) to treat COVID-19 in **children and adolescents who do not require oxygen**.

6.1.8 Sotrovimab

6.1.8.3 Sotrovimab for children and adolescents

Info Box

Children and adolescents who are suspected to be at high risk of deterioration should be managed by and discussed with a multidisciplinary team. Decisions about exceptional use of treatments outside the recommendations made by the Taskforce should be taken in consultation with experts, in the light of the potential for rapid deterioration, with appropriate involvement of hospital drug and therapeutics committee and awareness of the CATAG guidance for off-label use of medications (see CATAG guiding principles for the quality use of off label medicines).

Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, sotrovimab for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using sotrovimab only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use sotrovimab in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [5].

COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 27.5

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is for health and care practitioners, and those involved in planning and delivering services. It provides guidance on managing COVID-19. The guideline makes recommendations about care in all settings for adults, children and young people with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19.

- What investigations should be carried out, and when, to determine the appropriate management of COVID-19 and any complications?
- What is the clinical effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological treatments for acute symptoms and complications of COVID-19?
- How should symptoms and complications be managed?
- How, and how often, should people with COVID-19 be followed up?
- What palliative and end-of-life strategies are effective for people with COVID-19?

Methodik

This guideline was developed using the methods and process in our interim process and methods for guidelines developed in response to health and social care emergencies.

We compiled a list of all recommendations in the COVID-19 rapid guidelines that were relevant to the scope of this guideline. These recommendations were added to the appropriate section in the draft structure of the new guideline. After NICE technical and clinical quality assurance of this mapping work, the recommendations were transferred to the relevant part of the structure on the publishing platform MAGICapp.

After the initial mapping, the structure was refined. The NICE expert advisory panel identified gaps in coverage and any recommendations that should be changed. The panel were also asked whether any of the recommendations from the rapid guidelines could be removed, if no longer relevant, due to new emergent evidence or due to recommendations being context specific and therefore bound to a particular time in the pandemic. Any changes to recommendation content were based on the consensus view of the expert advisory panel.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Living guideline: As there is a need for prompt guidance on therapeutics for managing COVID-19, NICE is collaborating with other guideline development teams to produce evidence reviews. NICE has reused data from the National Australian COVID-19 clinical evidence taskforce for some recommendations.
- Letzte Aktualisierung: 27.07.2022

LoE/GoR

- GRADE

EMPFEHLUNGEN

7.2 Neutralising monoclonal antibodies - for people not in hospital

Recommended

Offer a neutralising monoclonal antibody for people aged 12 and over with COVID-19 who:

- are not in hospital, and
- are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. ([NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy](#) provides a list of people at high-risk prioritised for access to neutralising monoclonal antibodies).

7.3 Corticosteroids

Recommended

Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who:

- need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels or
- have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it.

Continue corticosteroids for up to 10 days unless there is a clear indication to stop early, which includes discharge from hospital or a hospital-supervised virtual COVID ward.

Use of corticosteroids in children was considered. The panel decided that the recommendation should not be limited to adults because the evidence included both adults and children. The panel therefore agreed to avoid age-specific wording in the recommendation. Instead, they agreed that the dosing for adults and children should be provided as supplementary advice. Paediatric experts highlighted that the risk of progression for a child with a stable minimal oxygen requirement is not as high as for adults. Therefore, they suggested cross reference to Royal College of Child and Paediatric Health risk criteria markers for assessing corticosteroid use. For preterm babies with a corrected gestational age of less than 44 weeks, specialist advice is considered necessary because evidence is lacking for corticosteroid use in this age group.

Not recommended

Do not use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen.

People who need corticosteroids for another medical reason should still have them.

7.4 Casirivimab and imdevimab - for people hospitalised because of COVID-19

Not recommended

New

Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people hospitalised because of COVID-19 who are known or suspected to have infection caused by an Omicron variant (or any other variant not susceptible to casirivimab and imdevimab).

In vitro data suggests that Omicron, the current dominant variant in England, is not susceptible to the combination of casirivimab and imdevimab.

As of 24 February 2022, NHS England has removed casirivimab and imdevimab from their Interim Clinical Commissioning Policy and there is currently no access to this treatment in England. For information on medicines that can be accessed for people in hospital because of COVID-19 see the [NHS England Rapid Clinical Policy development: COVID-19](#) page.

Conditional recommendation

Only offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over hospitalised because of COVID-19 when:

- the infection is known to be caused by a variant susceptible to casirivimab and imdevimab, and
- the person has no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative).

WHO, 2022 [6].

Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of drugs in the treatment of patients with COVID-19?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Living systematic review. Letzte Aktualisierung: 14.07.2022

LoE/GoR

- GRADE methodology

Empfehlungen

6.4 Sotrovimab (updated 16 September 2022)

For patients with non-severe COVID-19

Strong recommendation against Updated

We recommend against treatment with sotrovimab (*strong recommendation against*).

6.5 Casirivimab-imdevimab (updated 16 September 2022)

For all patients with COVID-19

Strong recommendation against Updated

We recommend against treatment with casirivimab-imdevimab (*strong recommendation against*).

6.13 Systemic corticosteroids (published 2 September 2020)

For patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with systemic corticosteroids (*strong recommendation for*).

The applicability of the recommendation is less clear for populations that were under-represented in the considered trials, such as children, patients with tuberculosis, and those who are immunocompromised. Notwithstanding, clinicians will also consider the risk of depriving these patients of potentially life-saving therapy. In contrast, the panel concluded that the recommendation should definitely be applied to certain patients who were not included in the trials, such as patients with severe and critical COVID-19 who could not be hospitalized or receive oxygen because of resource limitations.

The recommendation does not apply to the following uses of corticosteroids: transdermal or inhaled administration, high-dose or long-term regimens, or prophylaxis.

For patients with non-severe COVID-19 infection

Conditional recommendation against

We suggest not to use systemic corticosteroids (*conditional recommendation against*).

Liu E et al., 2020 [3].

Rapid advice guidelines for management of children with COVID-19

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline focuses on the management of children younger than 18 years old infected with SARS-CoV-2, including screening, diagnosis, treatment, and patient education.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- A search strategy will be developed and implemented to identify literature published since 2003 [considering the first novel coronavirus caused the severe acute respiratory syndrome (SARS) outbreak was in 2003] to February 2020.
- The following databases will be searched: PubMed, EMBASE, Cochrane library, Web of Science, WANFANG, CNKI, and CBM.
- There will be no restriction on publication type

LoE/GoR

Table 1 Grading of quality of evidence and strength of recommendations

Quality of evidence	Description
High quality of evidence	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate quality of evidence	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low quality of evidence	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect maybe substantially different from the estimate of the effect
Very low quality of evidence	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	Description
Strong	Advantages of intervention significantly outweigh disadvantages or disadvantages of intervention significantly outweigh advantages
Weak	Advantages of intervention may outweigh disadvantages or disadvantages of intervention may outweigh advantages or the relationship between advantages and disadvantages is not clear

Sonstige methodische Hinweise

- The guideline has been registered at the International Practice Guidelines Registry Platform (registration No. IPGRP-2020CN008), and the protocol of the guideline has been published (19). This guideline was developed in accordance with the WHO handbook for guideline development, and the drafting and reporting of the full text followed the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) statement (20,21).

Empfehlungen

Clinical question 4: should antiviral drugs such as ribavirin, interferon, remdesivir (GS-5734), lopinavir/ritonavir or oseltamivir be used to treat children with COVID-19?

Recommendation 4: antiviral drugs to treat COVID-19 in children should only be used in the context of clinical trials (strong recommendation, low quality of evidence)

- Rationale: Most viral diseases are self-limiting illnesses that do not require specific antiviral therapy. Several guidelines recommend antiviral drugs such as

lopinavir/ritonavir (LPV/r), interferon, arbidol and hydroxychloroquine to treat COVID-19 (36,40,41). In China, almost all children with COVID-19 received antiviral therapy (42). However, there is no evidence of the effectiveness of antiviral therapy in children with COVID-19. Published studies have shown that LPV/r and arbidol are not effective against COVID-19, and the efficacy of remdesivir is still controversial (43,44).

- Evidence summary: A rapid review included 23 studies (six randomized controlled trials and 17 cohort studies) with 6,008 patients. None of the studies included direct evidence in children with COVID-19. In adults with COVID-19, the use of LPV/r had no effect on mortality [relative risk (RR) = 0.77, 95% CI: 0.45 to 1.30] and probability of negative a PCR test (RR = 0.98, 95% CI: 0.82 to 1.18). Arbidol had no benefit on the probability of a negative PCR test (RR = 1.27, 95% CI: 0.93 to 1.73). Hydroxychloroquine was effective for promoting the remission of radiographic abnormalities (RR = 1.47, 95% CI: 1.02 to 2.11) and decreasing the duration of fever [weighted mean difference (WMD) = -0.90 days, 95% CI: -1.48 to -0.31], but it was not associated with the probability of a negative PCR result (RR = 0.93, 95% CI: 0.73 to 1.18). There was also no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the patients receiving the above antiviral drugs and the respective control groups (45).

Clinical question 6: should systemic corticosteroids be used to treat children with severe COVID-19?

Recommendation 6: systemic glucocorticoids should not be used routinely for children with COVID-19 (strong recommendation, low quality of evidence). Only low-dose and short-duration systemic glucocorticoid therapy can be used for children with severe COVID-19 in the context of clinical trials (weak recommendation, very low quality of evidence)

- Rationale: Systemic glucocorticoids are highly effective anti-inflammatory drugs, but their use in severe respiratory viral infections remains controversial. Evidence has shown that systemic glucocorticoids may have no benefit in severe cases of COVID-19, SARS and MERS, and severe side effects such as femoral head necrosis may occur after high dose administrations.
- Evidence summary: A rapid review included 23 studies (one RCT, 22 cohort studies) with 13,815 patients. There was no direct evidence from children with COVID-19. In adults with COVID-19, the use of systemic glucocorticoids did not reduce mortality (RR = 2.00, 95% CI: 0.69 to 5.75) or the duration of lung inflammation (WMD = -1 day, 95% CI: -2.91 to 0.91). In patients with SARS, glucocorticoids also did not reduce the mortality (RR = 1.52, 95% CI: 0.89 to 2.60), duration of fever (WMD = 0.82 days, 95% CI: -2.88 to 4.52) or duration of lung inflammation absorption (WMD = 0.95 days, 95% CI: -7.57 to 9.48). The use of systemic glucocorticoid therapy prolonged the duration of hospital stay in patients with COVID-19 (WMD = 2.43 days, 95% CI: 1.42 to 3.43), SARS (WMD = 6.83 days, 95% CI: 1.48 to 12.17) and MERS (WMD = 6.30 days, 95% CI: 2.36 to 10.24). Long-term use of high-dose glucocorticoids increased the risk of adverse reactions in patients with SARS such as coinfections (RR = 3.52, 95% CI: 2.33 to 5.32) (47).

Referenzen

19. Li W, Zhou Q, Tang Y, et al. Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection. *Ann Palliat Med* 2020. doi: 10.21037/apm.2020.02.33.
20. WHO. WHO handbook for guideline development. 2014. Available online: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/> (accessed March 16, 2020).
21. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017;166:128-32.

36. Maternal and Fetal Physician Professional Committee of the Chinese Physician Association of Obstetricians and Gynecologists. Expert advice on new coronavirus infections during pregnancy and puerperium. *Chin J Perinatal Med* 2020;23:73-9.
40. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
41. Chen ZM, Fu J, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
42. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
43. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
44. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
45. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential effectiveness and safety of antiviral agents in children with coronavirus disease 2019: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020;8:624.
46. Wang J, Tang Y, Ma Y, et al. Efficacy and safety of antibiotic agents in children with COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med* 2020;8:619.
47. Lu S, Zhou Q, Hang L, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020;8:627.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2022) am 23.09.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "COVID-19"]
#2	[mh "SARS-CoV-2"]
#3	[mh ^"Coronavirus infections"]
#4	(Covid* OR 2019ncov OR cov2 OR ncov19 OR sarscov* OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
#5	(coronavir* OR (corona NEXT vir*) OR betacoronavir* OR (beta NEXT coronavir*) OR SARS*):ti,ab,kw
#6	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
#7	(wuhan AND (virus* OR viral OR viridae OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
#8	("Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Severe Acute Respiratory Syndromes" OR "sudden acute respiratory syndrome" OR "severe acute respiratory infection" OR "severe acute respiratory infections" OR SARI):ti,ab,kw
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	#9 with Cochrane Library publication date Between Sep 2017 and Sep 2022

Systematic Reviews in PubMed am 23.09.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])

#	Suchfrage
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	adolesc*[tiab] OR babies[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boyhood*[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR girl[tiab] OR girlhood*[tiab] OR girls[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR minors*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR NICUs[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR perinat*[tiab] OR PICU[tiab] OR PICUs[tiab] OR postmatur*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR postnat*[tiab] OR postneonat*[tiab] OR preadolesc*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR prematur*[tiab] OR prepuberty*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR preschool*[tiab] OR preterm*[tiab] OR puberty[tiab] OR pubescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under-age[tiab] OR under-aged[tiab] OR underag*[tiab] OR young*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh] OR young adult[mh] OR puberty[mh] OR pediatrics[mh]
13	#11 AND #12
12	(#13) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR

#	Suchfrage
	bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
13	(#14) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 23.09.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#	Suchfrage
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	adolesc*[tiab] OR babies[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boyhood*[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR girl[tiab] OR girlhood*[tiab] OR girls[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR minors*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR NICUs[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR perinat*[tiab] OR PICU[tiab] OR PICUs[tiab] OR postmatur*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR postnat*[tiab] OR postneonat*[tiab] OR preadolesc*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR prematur*[tiab] OR prepuberty*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR preschool*[tiab] OR preterm*[tiab] OR puberty[tiab] OR pubescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under-age[tiab] OR under-aged[tiab] OR underag*[tiab] OR young*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh] OR young adult[mh] OR puberty[mh] OR pediatrics[mh]
13	#11 AND #12
14	(#13) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
15	(#14) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.10.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Fraile Navarro D, Tendal B, Tingay D, Vasilunas N, Anderson L, Best J, et al.** Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Med J Aust* 2022;216(5):255-263.
2. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 10.0.0 [online]. 30.08.2022. Arlington (USA): IDSA; 2022. [Zugriff: 06.10.2022]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v10.0.0.pdf>.
3. **Liu E, Smyth RL, Luo Z, Qaseem A, Mathew JL, Lu Q, et al.** Rapid advice guidelines for management of children with COVID-19. *Ann Transl Med* 2020;8(10):617.
4. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 65.1 [online]. 28.09.2022. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2022. [Zugriff: 06.10.2022]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/6d3ed98e-5d57-4373-b524-af942ae75f17/published_guideline_6687-65_1.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 27.5 [online]. 07.10.2022. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 11.10.2022]. (NICE guideline; Band 191). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
6. **World Health Organization (WHO).** Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3 [online]. 16.09.2022. Genf (SUI): WHO; 2022. [Zugriff: 06.10.22]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1467050/retrieve>.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-245-z

Indikation gemäß Beratungsantrag

Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in: Adults and paediatric patients at least 4 weeks of age and weighing at least 3 kg with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high flow oxygen or other non-invasive ventilation at start of treatment). Adults and paediatric patients (weighing at least 40kg) who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der aktuelle Behandlungsstandard (für Erwachsene) ist in der Living Guideline „S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, die am 12.09.2022 aktualisiert wurde, sowie für den ambulanten hausärztlichen Bereich in der living S2e-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-054, deren erneute Aktualisierung mit der Version 23 demnächst publiziert wird, niedergeschrieben.

In der COVID-19 Frühphase können Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko zu reduzieren. Zur Verfügung stehen aktuell Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5 d nach Symptombeginn), Remdesivir (≤ 7 d nach Symptombeginn) und Molnupiravir (≤ 5 d nach Symptombeginn). Im Falle einer Therapie erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Der Monoklonale Antikörper (MAK) Sotrovimab wird für die Therapie nicht mehr empfohlen, da er bei den derzeit in Deutschland dominierenden Omikron-Sublinien nicht ausreichend (in vitro) wirksam ist. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Patienten mit Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-6) können zusätzlich mit dem JAK-1 Antagonist Baricitinib behandelt werden. Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala (5)/(6) zu erwarten und kann damit bei dieser Gruppe empfohlen werden.

Alle genannten Medikamente sind in Deutschland verfügbar. Zur tatsächlichen Versorgungspraxis liegen uns keine aktuellen Analysen vor.

Quelle: Living Guideline „S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, Version 12.09.2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>

Von Seiten der DEGAM sind bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion und Risiko für

<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in: Adults and paediatric patients at least 4 weeks of age and weighing at least 3 kg with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high flow oxygen or other non-invasive ventilation at start of treatment). Adults and paediatric patients (weighing at least 40kg) who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.</p>
<p>einen schweren Verlauf auch Budesonid-Inhalationen möglich (Off-label-Therapie, „kann“-Empfehlung, Empfehlungsgrad 0). (Quelle: SARS-CoV-2/Covid-19 - Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, S2e-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-054; https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html). Alle anderen Empfehlungen der DEGAM bezüglich der Therapie ambulanter Patientinnen und Patienten sind mit den aktualisierten Empfehlungen zur stationären Therapie (s.o.) abgestimmt und identisch – und werden in Version 23 der DEGAM-Leitlinie angepasst sein.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie hat zusammen mit anderen Fachgesellschaften ein Update ihrer ersten Stellungnahme zur COVID-19 Therapie bei Kindern veröffentlicht „Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022“. Dabei handelt es sich um einen Expertenkonsens.</p> <p>https://dgpi.de/klinik-diagnostik-therapie-kinder-mit-covid-feb-2022/</p> <p>Leider liegt bislang keine einzige randomisiert-kontrollierten COVID-19 Studie zu Therapien vor, die spezifisch Kinder aller Altersgruppen eingeschlossen hat. Vereinzelt gab es Studien, die Kinder über 12 Jahren eingeschlossen haben, deren Aussagekraft bzgl. des Therapienutzens bleibt jedoch aufgrund der geringer Anzahl eingeschlossener Patienten fraglich.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von COVID-19, wenn eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erforderlich ist oder ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf vorliegt – insbesondere bei Kindern und Jugendlichen – die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Die Behandlung einer akuten schweren COVID-19 Infektion und eines PIMS-Syndrom wurden in der o.g. Stellungnahme ausführlich dargestellt.</p> <p>Kinder mit Risikofaktoren wie schwerer Grunderkrankung haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer akuten COVID-19 Erkrankung, so dass diese Gruppe in Studien besondere Berücksichtigung finden sollte. Bei Kindern, die ein PIMS-Syndrom entwickeln, spielen Grunderkrankungen nicht so eine bedeutende Rolle. Die Daten finden sich in dem COVID-19 und PIMS-Survey auf der DGPI Homepage.</p> <p>https://dgpi.de/covid-19-survey-update/</p>

<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in: Adults and paediatric patients at least 4 weeks of age and weighing at least 3 kg with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high flow oxygen or other non-invasive ventilation at start of treatment). Adults and paediatric patients (weighing at least 40kg) who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.</p>
<p>https://dgpi.de/pims-survey-update/</p> <p>Beim PIMS Syndrom liegen teils gut publizierte Studien mit akzeptablem Studiendesign vor (propensity-score-matched cohorts), allerdings fehlen auch hier klar randomisiert kontrollierte Studien. Weitere pädiatrische Studien mit solidem Studiendesign wären daher wünschenswert (gewesen).</p>