

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zbAM	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zbAM	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM	9
Tabelle 1-6: zVT (Angabe je Anwendungsgebiet)	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zbAM in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zVT – alle Populationen/ Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CYP	Cytochrom P450
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
KI	Konfidenzintervall
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RDV	Remdesivir
RR	Relatives Risiko
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zbAM

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zbAM

Wirkstoff:	Remdesivir
Handelsname:	Veklury®
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45077
Pharmazentralnummer (PZN)	16756148, 16756154 ^a
ICD-10-GM-Code	U07.1!
Alpha-ID	I130805, I130804, I130797, I130809, I130796, I130807, I130810
<small>a: Das Konzentrat wird hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, das Inverkehrbringen ist jedoch nicht geplant. ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, ASK=Arzneistoffkatalog, GM=German Modification, ICD=Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ID=Identifikationsnummer für Diagnosen, PZN=Pharmazentralnummer</small>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) (siehe Abschnitt 5.1).	21. Dezember 2020 ^b	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: RDV erhielt am 3. Juli 2020 von der EMA eine bedingte Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet: Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (siehe Abschnitt 5.1). Am 21. Dezember 2020 wurde eine Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs auf Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn von der Europäischen Kommission beschlossen. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, EMA=Europäische Arzneimittel-Agentur, RDV=Remdesivir		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zbAM

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: zVT (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zVT ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach Maßgabe des Arztes
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</small>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) Remdesivir (RDV) für das Anwendungsgebiet Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, hat am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180) stattgefunden.

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Als Therapie nach Maßgabe des Arztes wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet.

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im Folgenden werden die für Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)¹ mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), als fazitrelevant eingestufte Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studien GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY dargestellt (Details siehe Modul 4A).

Zusatznutzen durch RDV im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch RDV im Vergleich zur zVT
<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <u>Zulassungspopulation:</u> Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen Anteil verstorbener Patienten: RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,97]; p=0,0181 <i><u>Patientengruppe mit erheblichem Vorteil:</u></i> <i>Patienten mit Low-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline:</i> RR [95%-KI]: 0,30 [0,15; 0,61]; p=0,0009 • Klinischer Status^a <u>Zulassungspopulation:</u> Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen Anteil genesener Patienten zu Tag 14 bzw. 15: RR [95%-KI]: 1,21 [1,08; 1,37]; p=0,0016 Anteil genesener Patienten zu Tag 28: RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,22]; p=0,0021 Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 14 bzw. 15: RR [95%-KI]: 1,26 [1,12; 1,42]; p=0,0002 	-

¹ Zwar liegen aus allen Studien für RDV ausschließlich Daten zu erwachsenen Patienten vor, allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen; dies auch basierend auf den Feststellungen der EMA, die die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer darstellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen durch RDV im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch RDV im Vergleich zur zVT
<p>Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 28: RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,39]; p=0,0562</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse^{b,c} <u>Zulassungspopulation:</u> Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen <p>SUE: RR [95%-KI]: 0,69 [0,55; 0,87]; p=0,0017</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE: RR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,85]; p=0,0078</p>	
<p>a: Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt klinischer Status beruht auf allen aufgeführten Ergebnissen. Insgesamt zeigt sich über die gesamte Erhebungszeit und die betrachteten Operationalisierungen ein konsistentes Bild eines Vorteils für die RDV-Behandlung gegenüber der zVT hinsichtlich des Endpunkts klinischer Status.</p> <p>b: Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt UE beruht auf allen aufgeführten Ergebnissen.</p> <p>c: Im Rahmen der Untersuchung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz in der Studie ACTT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV gezeigt werden (RR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,77]; p=0,0018). Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von RDV spiegelt nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV wider und wird daher hier nicht aufgeführt.</p> <p>KI=Konfidenzintervall, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre und ≥40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Insbesondere in der hier relevanten Population der hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung benötigen, ist COVID-19 nicht nur eine akut-symptomatisch sehr belastende und mit potenziellen Multiorgan-Folgeschäden assoziierte, sondern vor allem auch eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Entsprechend führt eine wirksame antivirale Therapie in der frühen Phase der COVID-19-Pneumonie nicht nur zu einer direkten Verbesserung der hochbelastenden Symptomatik und damit des Gesundheitszustands des Patienten bis hin zur Genesung, sondern verhindert auch die klinische Progression zu einer systemischen Hyperinflammation und deren klinischer Manifestationen wie akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom mit potenziell notwendiger intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung. Dies ist insofern patientenrelevant, als dass mit zunehmender Progression das Risiko für eine langanhaltende kritische Erkrankung, vor allem aber auch das Mortalitätsrisiko zunimmt; so ist insbesondere die invasive Beatmung auf der Intensivstation mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden.

Nach der europäischen Zulassung im Juli 2020 ist RDV nach wie vor das einzige direkt antiviral und damit ursächlich gegen das Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2 wirkende zugelassene Arzneimittel für die Behandlung der COVID-19.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Vorteile von RDV gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes anhand patientenrelevanter Endpunkte gezeigt.

Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus, wodurch die ursächlich viral ausgelöste Akutsymptomatik verbessert und die konsekutive Entstehung einer systemischen Hyperinflammation und deren klinischer Manifestationen vermieden wird. Der patientenrelevante Nutzen einer antiviralen Therapie mit RDV zeigt sich somit nicht nur in der direkten Verbesserung des Gesundheitszustandes und Genesung des Patienten, sondern auch in der Verhinderung der Progression zu schweren klinischen Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhter Mortalität; entsprechend konnten in der Zulassungspopulation statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte klinischer Status und Mortalität zugunsten von RDV gezeigt werden:

Hinsichtlich der Mortalität ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von beträchtlichem Ausmaß gegenüber der zVT; in der Teilpopulation der Patienten mit Low-Flow Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn besteht sogar ein erheblicher Mortalitätsvorteil. Für den Endpunkt klinischer Status, der den Gesundheitszustand direkt widerspiegelt, zeigte sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sowohl hinsichtlich des Anteils genesener Patienten als auch des Anteils der Patienten mit Verbesserung des klinischen Status ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich unter RDV deutlich weniger Patienten hin zu einer invasiven mechanischen Beatmung oder extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) verschlechtern. RDV beeinflusst somit nicht nur signifikant den Gesundheitszustand und die Genesung, sondern verhindert zudem auch effektiv die Progression hin zu einer kritischen COVID-19 mit potenziell notwendiger invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO und deutlich erhöhter Sterblichkeit. Weiter bestätigt wird die Wirksamkeit durch den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von RDV hinsichtlich des Preferred Term (PT) Respiratorische Insuffizienz². Die gezeigten signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Genesungsrate und der Verbesserung des klinischen Status bedeuten eine für den Patienten hochrelevante Verbesserung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität und stellen somit einen bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Gleichzeitig weist die Therapie mit RDV eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf. So ergab sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV von beträchtlichem Ausmaß. Weiterhin liegt ein Vorteil für RDV bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) vor. Für die weiteren Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (schwere UE, UE getrennt nach System Organ Class [SOC] und PT) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen, was das sehr günstige Verträglichkeitsprofil von RDV eindrücklich bestätigt.

Zwar wurde in den Studien primär eine 10-tägige Behandlung mit RDV untersucht, allerdings sind die Ergebnisse der 10-tägigen Behandlung hinsichtlich der Wirksamkeit nachweislich vollumfänglich mit der 5-tägigen Behandlung vergleichbar; hinsichtlich der Verträglichkeit zeigen sich unter der 5-tägigen Behandlung tendenziell eher noch Vorteile.

Zusammengefasst steht für Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) mit RDV die erste zugelassene, wirksame und sichere antivirale Behandlungsoption zur Verfügung: RDV erhöht nicht nur die Genesungsrate und verbessert den klinischen Status und damit den Gesundheitszustand des Patienten, sondern verhindert zudem effektiv die Krankheitsprogression und senkt insbesondere auch bei frühem Einsatz nachweislich die Mortalität. Insofern stellt die Zulassung von RDV eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation dar.

Insgesamt wird für RDV daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

² Der Behandlungsunterschied zugunsten von RDV besteht für Patienten der Zulassungspopulation in der Studie ACTT-1 hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz. Darüber hinaus konnte in der Studie ACTT-1 auch ein Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV für Patienten mit schwerer COVID-19 zu Baseline hinsichtlich SUE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz gezeigt werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die relevante Zielpopulation für RDV sind Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie leiden an einer Vielzahl belastender Symptome, die mit Fortschreiten der Erkrankung an Art und Schwere bis hin zur Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung weiter zunehmen können. Zudem verschlechtert sich mit der Progression der Erkrankung auch die Prognose für den Patienten erheblich: So steigt nicht nur das Risiko für Multiorgan-Langzeitfolgen, sondern insbesondere bei invasiv beatmeten Patienten vor allem auch das Mortalitätsrisiko. Aufgrund der raschen weltweiten Ausbreitung von SARS-CoV-2 mit den beschriebenen Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf.

RDV ist das erste und nach wie vor einzige antivirale Arzneimittel, das in der EU für die Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffversorgung erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), zugelassen ist. Bei sehr guter Verträglichkeit lindert RDV die Akutsymptomatik, verbessert den Gesundheitszustand des Patienten und erhöht signifikant die Genesungsrate. Zudem verhindert RDV die Krankheitsprogression und damit eine potenziell mit Nebenwirkungen und Langzeitfolgen assoziierte intensivmedizinische Behandlung mit (nicht-)invasiver Beatmung und reduziert insbesondere bei frühzeitigem Behandlungsbeginn das Mortalitätsrisiko deutlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Damit deckt die Zulassung von RDV für Patienten mit COVID-19 einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine deutliche Verbesserung der bis dato limitierten therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	45.163-79.036 ^{b,c,d}
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Jahreszeitraum: 1. Januar 2021 – 31. Dezember 2021. c: Spanne Hospitalisierungsrate der COVID-19-Erkrankten: 4-7% d: Anteil der hospitalisierten COVID-19-Patienten, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) benötigen: 59% COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	beträchtlich	45.163-79.036 ^{b,c,d}

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Jahreszeitraum: 1. Januar 2021 – 31. Dezember 2021.
c: Spanne Hospitalisierungsrate der COVID-19-Erkrankten: 4-7%
d: Anteil der hospitalisierten COVID-19-Patienten, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) benötigen: 59%

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zbAM in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	3.284,40 €-6.021,40 €
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019</small>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zVT – alle Populationen/
Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zVT)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von RDV sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. RDV darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können.

Die empfohlene Dosierung von RDV für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg ist:

- Tag 1 – Einmalige Initialdosis von RDV 200 mg als intravenöse Infusion.
- Ab Tag 2 – RDV 100 mg einmal täglich als intravenöse Infusion.

Die gesamte Behandlungsdauer sollte mindestens fünf Tage und nicht mehr als zehn Tage betragen.

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. RDV sollte bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate <30 mL/min nicht angewendet werden.

Die Pharmakokinetik von RDV wurde bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erforderlich ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei Kindern unter zwölf Jahren oder einem Gewicht <40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Das Potenzial für eine Wechselwirkung von RDV mit Hemmern/Induktoren des hydrolytischen Signalweges (Esterasen) oder Cytochrom P450 (CYP)2C8, CYP2D6 oder CYP3A4 wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte Exposition gegenüber RDV zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp) (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von RDV senken könnten, wird nicht empfohlen.

Dexamethason wurde als mittelstarker Induktor von CYP3A und P-gp beschrieben. Die Induktion ist dosisabhängig und tritt nach mehrfachen Dosierungen ein. Dexamethason hat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf RDV, da RDV eine mäßige bis hohe hepatische Extraktionsratio hat und über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung der COVID-19 angewendet wird.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von RDV bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. RDV darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit RDV aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Es ist nicht bekannt, ob RDV in die menschliche Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf das gestillte Kleinkind oder auf die Milchproduktion hat.

Aufgrund der Möglichkeit einer Virusübertragung an SARS-CoV-2-negative Säuglinge und von Nebenwirkungen des Arzneimittels bei gestillten Säuglingen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit RDV verzichtet werden soll/die Behandlung mit RDV zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.