

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: 14.01.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Statistisch signifikante Ergebnisse in der RCT GS9012	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zVT – alle Populationen/ Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARDS	Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HR	Hazard Ratio
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
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RDV	Remdesivir
RR	Relatives Risiko
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
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 zu bewertenden Arzneimittels

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 zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Remdesivir
Handelsname:	Veklury®
ATC-Code:	J05AB16
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 lediglich der Vollständigkeit halber mit aufgeführt; die Zulassung für das Konzentrat wurde zwischenzeitlich zurückgezogen. 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
<p>Veklury[®] wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 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) • Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. <p>(siehe Abschnitt 5.1).^b</p>	<p>21. Dezember 2020^b</p> <p>Erweiterung des Anwendungsgebietes: 20. Dezember 2021</p>	A
<p>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. Dieses Anwendungsgebiet wurde im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, umfasst. AMNOG=Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, EMA=Europäische Arzneimittel-Agentur, RDV=Remdesivir</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	
<p>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. Am 21. Dezember 2020 wurde eine Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs von der Europäischen Kommission beschlossen und bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 20. Dezember 2021 bestand für das zbAM in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 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).</p> <p>Mit der hier relevanten Zulassungserweiterung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.</p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, EMA=Europäische Arzneimittel-Agentur, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel</p>	

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: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zVT ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<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)

Gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung ist für Remdesivir (RDV) für das Anwendungsgebiet Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, analog zur ersten Nutzenbewertung zu RDV (2021-04-01-D-665) die in Tabelle 1-6 genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) heranzuziehen. Diese Festlegung begründet sich auf den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Kriterien wie folgt:

- Zugelassen sind die Wirkstoffe Regdanvimab, Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab (Kriterium 1); Molnupiravir, Baricitinib und Nirmatrelvir/Ritonavir befinden sich im Zulassungsverfahren
- Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht (Kriterium 2)
- Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt noch kein G-BA-Beschluss vor (Kriterium 3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In den relevanten Leitlinien findet sich keine bevorzugte Empfehlung für bestimmte Wirkstoffe, sondern Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive Wirkansätze, im Sinne einer patientenindividuellen Therapie, entsprechend der ärztlichen Maßgabe (Kriterium 4)

Die Zulassung von Regdanvimab, Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht erst seit dem 12. November, respektive 17. Dezember 2021, entsprechend liegt noch keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor. Diese Therapien werden somit als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen; dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei neuen Produkten, deren patientenrelevanter Nutzen erst kürzlich oder noch nicht bewertet wurde.

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)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von RDV wurde die pivotale, verblindete RCT GS9012 identifiziert.

Tabelle 1-7: Statistisch signifikante Ergebnisse in der RCT GS9012

Endpunkt	Effektmaß	RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Morbidität			
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	HR [95%-KI], p-Wert ^a	0,13 [0,03; 0,59]; 0,0076	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28)		0,28 [0,10; 0,75]; 0,0116	
Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)		0,19 [0,07; 0,56]; 0,0024	
Ergänzend: Erkrankungsbezogene UE	RR [95%-KI], p-Wert	0,68 [0,47; 0,97]; 0,0353	-
Nebenwirkungen			
SUE	RR [95%-KI], p-Wert	0,27 [0,10; 0,70]; 0,0077	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^b
SUE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^c		0,25 [0,07; 0,89]; 0,0320	
UE – PT Fieber ^d	POR [95%-KI], p-Wert	0,19 [0,06, 0,58]; 0,0038	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaß	RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<p>a: HR mit 95%-Wald-KI und p-Wert, geschätzt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlung als Kovariate. Stratifikationsfaktoren: Bewohner Pflegeeinrichtung, Alter und Region.</p> <p>b: Trotz des statistisch signifikanten Vorteils für RDV wird auf Basis der Sicherheitsendpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet, da es sich vielfach um erkrankungsbezogene Ereignisse handelt, die nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV widerspiegeln. Zur Bewertung des Sicherheitsprofils werden primär die UE unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse herangezogen.</p> <p>c: SOC mit potenziell erkrankungsbezogenen UE.</p> <p>d: PT ist als erkrankungsbezogen definiert.</p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

In der Studie GS9012 verstarben bis Tag 28 keine Patienten. Für die Endpunkte Anteil Patienten, die bis Studienende zusätzlichen Sauerstoff, eine intensivmedizinische Behandlung respektive eine mechanische Beatmung benötigen, zeigt sich zwar teils ein numerischer Vorteil, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und aus jeglichen Ursachen sowie Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19, jeweils bis Studienende, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für RDV.

Weiterhin bestätigt wird die gute Wirksamkeit von RDV über die Analyse der erkrankungsbezogenen UE: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für RDV (RR [95%-KI]: 0,68 [0,47; 0,97], p=0,0353), der die Ergebnisse zur Morbidität eindrücklich bestätigt.

Aufgrund der hier vorliegenden Vielzahl von erkrankungsbezogenen Ereignissen sind für die Bewertung des Verträglichkeitsprofils primär die UE unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu berücksichtigen: Hier zeigt sich weder für die Gesamtrate UE, noch für SUE oder schwere UE (Grad ≥ 3) ein signifikanter Unterschied zwischen RDV und Placebo – gerade auch vor dem Hintergrund, dass bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz prinzipiell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten wären als bei Einnahme eines inaktiven Komparators/Placebo, zeigt dies nachdrücklich die sehr gute Verträglichkeit von RDV.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen liegen keine Effektmodifikationen vor.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019		

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 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)

Eine wirksame antivirale Therapie in der frühen Phase der COVID-19 führt 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 hyperinflammatorischen Reaktion und deren klinischer Manifestationen wie ARDS mit potenziell notwendiger Hospitalisierung bis hin zu 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 mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Insbesondere für die hier relevante Population der Patienten mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht, kommt der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung besondere Bedeutung zu.

RDV verhindert nachweislich Hospitalisierungen (sowohl aufgrund von COVID-19 als auch aus jeglichen Ursachen) beziehungsweise verlängert die Zeit bis zur Hospitalisierung.

Bei einer Hospitalisierung ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, das eine stationäre Behandlung unabdingbar macht. Die Hospitalisierung ist somit eine konkrete Folge des Fortschreitens von COVID-19,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das mit einer für den Patienten direkt fühlbaren Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Außerdem kann der Patient die Beeinträchtigungen seiner Funktionen und Aktivitäten durch die COVID-19-Symptomatik, die zur Hospitalisierung führen, unmittelbar wahrnehmen. Die mit der Hospitalisierung und gegebenenfalls notwendiger intensivmedizinischer Betreuung mit invasiver mechanischer Beatmung assoziierte schwere Symptomatik mit potentiell langfristigen, schweren klinischen Konsequenzen beeinträchtigen Gesundheitszustand und Lebensqualität immens, sodass deren Vermeidung von höchster Relevanz für den Patienten ist. Zudem gibt die Hospitalisierung eines Patienten nicht nur unmittelbar Rückschluss auf den klinischen Zustand, sondern stellt auch einen äußerst ungünstigen prognostischen Faktor dar. Unabhängig von der schweren Symptomatik hat eine Hospitalisierung auch einschneidende negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Die durch den Krankenhausaufenthalt bedingte Isolation sowie die Angst des Patienten beeinträchtigen alltägliches Leben, Wohlbefinden und Lebensqualität unmittelbar. Die gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede stellen folglich einen bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Ähnlich wie Hospitalisierungen sind auch Arztkontakte direkt mit erhöhter Morbidität gleichzusetzen, da Patienten nur dann einen Arzt kontaktieren, sofern sich eine klinische Verschlechterung einstellt – dies gerade auch in Zeiten des erschwerten Zugangs zu ambulanter medizinischer Versorgung mit komplexer Logistik. Diese Verschlechterung des Gesundheitszustands kann mit heterogenen Symptomen einhergehen, die neben eher milden auch stärkere Symptome wie Dyspnoe und/oder Hypoxämie umfassen kann – ungeachtet der Art der Symptomatik ist diese jedoch für den Patienten direkt fühl- und wahrnehmbar. Infolgedessen ist der Endpunkt Arztkontakt gleichbedeutend mit einer Intensivierung der Symptomatik, die mit einer erhöhten Morbidität assoziiert ist; die gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Arztkontakte stellen somit einen weiteren bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Weiterhin bestätigt wird die gute Wirksamkeit von RDV über die Analyse der erkrankungsbezogenen UE, die weniger das Nebenwirkungsprofil zeigen, sondern vielmehr die Wirksamkeit widerspiegeln: In der hier ergänzend dargestellten Analyse der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für RDV, der die Ergebnisse zur Morbidität eindrucklich bestätigt.

Zusätzlich zu den Wirksamkeitsvorteilen weist die Therapie mit RDV eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf. Aufgrund der Vielzahl der erkrankungsbezogenen Ereignisse sind dabei für die Bewertung des Verträglichkeitsprofils insbesondere die UE unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu berücksichtigen: Hierbei zeigt sich unabhängig von der UE-Kategorie kein signifikanter Unterschied zwischen RDV und Placebo, womit das ausgezeichnete Verträglichkeitsprofil nachdrücklich belegt ist.

Bei der Bewertung der gesamten UE ist dabei durchaus zu berücksichtigen, dass unter RDV im Vergleich zu Placebo SUE signifikant vermieden werden, weniger Patienten Fieber (PT) berichten und weniger Patienten schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) erleiden. Zwar basieren diese Behandlungsunterschiede zugunsten von RDV zu einem erheblichen Teil auf erkrankungsbezogenen Ereignissen und spiegeln daher nicht primär das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungsprofil wider, sind aber für den Patienten direkt spürbar und damit patientenrelevant.

Zusammengefasst verhindert eine 3-tägige RDV-Behandlung nachweislich eine Verschlechterung der Symptomatik mit Arztkontakten und bis hin zur Hospitalisierung; für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigt sich kein Unterschied zwischen RDV und Placebo. Somit steht für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, mit RDV eine nachweisbar wirksame, sichere und sehr gut verträgliche antivirale Behandlungsoption zur Verfügung. In der Gesamtschau kann für RDV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet 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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

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. Die klinische Progression zu einer schweren oder kritischen COVID-19 ist mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Zudem verschlechtert sich mit fortschreitender Krankheitsprogression nicht nur die Prognose für den Patienten erheblich, sondern es steigt auch das Risiko für Multiorgan-Langzeitfolgen.

RDV ist bislang für die Behandlung der 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), zugelassen. Durch die Zulassungserweiterung von RDV für Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, kann RDV nun bereits in einer früheren Phase der Erkrankung als Therapieoption eingesetzt werden und das Fortschreiten von COVID-19 effektiv verhindern, dies im Übrigen auch bei der Omikron-Variante. RDV reduziert die Hospitalisierungsrate und auch Arztbesuche werden vermieden, womit RDV nicht nur zur raschen Genesung der Erkrankten beiträgt, sondern auch zur Entlastung des Gesundheitssystems. Insofern deckt die Zulassungserweiterung von RDV einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deutliche Verbesserung der noch immer limitierten therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	217.755-1.306.528 ^{b,c}
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Jahreszeitraum: 1. Januar 2022-31. Dezember 2022. c: Spanne Hospitalisierungsrate der COVID-19-Erkrankten: 0,5-3%. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Beträchtlich	217.755-1.306.528 ^{b,c}
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Jahreszeitraum: 1. Januar 2022-31. Dezember 2022. c: Spanne Hospitalisierungsrate der COVID-19-Erkrankten: 0,5-3%. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	2.189,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019		

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zVT – alle Populationen/
Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zVT)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	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. Die Patienten sind während der Behandlung mit RDV zu überwachen. Ambulant mit RDV behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.

Die empfohlene Dosierung von RDV für Erwachsene ist:

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

Dauer der Behandlung bei erwachsenen Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln:

- Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.
- Die gesamte Behandlungsdauer sollte 3 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 12 Jahren und 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte Exposition gegenüber RDV zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp) (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von RDV senken könnten, wird nicht empfohlen.

Dexamethason wurde als moderater Induktor von CYP3A und P-gp beschrieben. Die Induktion ist dosisabhängig und tritt nach mehrfachen Dosierungen ein. Dexamethason hat wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf RDV, da RDV eine mäßige bis hohe hepatische Extraktionsratio hat und über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung der COVID-19 angewendet wird.

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 Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (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.