

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: 14.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten	21
Tabelle 1-13: Dauer der Behandlung	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

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
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
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
mAK	Monoklonaler Antikörper
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RDV	Remdesivir
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SGB	Sozialgesetzbuch
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.

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
ICD-10-GM-Code	U07.1!
Alpha-ID	I130805, I130804, I130797, I130809, I130796, I130807, I130810
<small>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 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)^b • 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^c. <p>(siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>21. Dezember 2020^b</p> <p>1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 20. Dezember 2021^c</p> <p>2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 16. September 2022</p>	<p>A</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: RDV bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), wurde nach der am 3. Juli 2020 erfolgten bedingten Zulassung, respektive nach der Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs am 21. Dezember 2020, im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥3 kg bis <40 kg umfasst.</p> <p>c: RDV bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurde nach der am 20. Dezember 2021 erfolgten Zulassungserweiterung im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-789), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥40 kg umfasst.</p> <p>AMNOG=Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, RDV=Remdesivir</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: 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 ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 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 1. 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 ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). Nach der 1. Zulassungserweiterung enthielt das Anwendungsgebiet für RDV zusätzlich die Teilpopulation der Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p> <p>Mit der hier relevanten Zulassungserweiterung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) und die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten (im Alter bis < 18 Jahren 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>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	<p>Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 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>Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und 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>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>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</p>		

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 die in Tabelle 1-6 genannten Anwendungsgebiete analog zu den ersten beiden Nutzenbewertungen zu RDV (2021-04-01-D-665 und 2022-01-15-D-789) und den derzeit noch laufenden Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab (2022-04-15-D-810) und Sotrovimab (2022-05-15-D-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

817) 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:

- Zugelassen¹: Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab (Kriterium 1)
- Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht (Kriterium 2)
- Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt noch kein G-BA-Beschluss vor (Kriterium 3)
- Keine bevorzugte Empfehlung für bestimmte Wirkstoffe in den relevanten Leitlinien, sondern Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive Wirkansätze, im Sinne einer patientenindividuellen Therapie, entsprechend der ärztlichen Maßgabe (Kriterium 4)

Die Zulassung von Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht erst seit dem 12. November, respektive 17. Dezember 2021, und es 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. Des Weiteren ist Casirivimab/Imdevimab bei der aktuell dominierenden Omikron-Variante nicht wirksam und die Wirksamkeit von Sotrovimab gegen die Omikron-Sublinien BA.2, BA.4 und BA.5 ist deutlich reduziert.

¹ Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]): Zur Behandlung einer 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.

Sotrovimab (Xevudy[®]): Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht mindestens 40 kg) mit einer COVID-19, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben.

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)

Studie GS5823

Zur Bewertung des Zusatznutzens von RDV wurde die nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische klinische Studie GS5823 identifiziert. Eingeschlossen wurden hospitalisierte pädiatrische Patienten, die aufgrund von COVID-19 eine medizinische Behandlung erhielten. Die Patienten erhielten RDV gemäß aktueller Fachinformation.

Der Anteil aller pädiatrischen Patienten, die an Tag 10 eine Verbesserung der 7-Punkte-Ordinalskala um ≥ 2 Kategorien hatten, betrug 75,0% (39/52 Patienten); die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 2 Kategorien 7 Tage. Der Anteil aller Patienten, die an Tag 10 eine Verbesserung der 7-Punkte-Ordinalskala um ≥ 1 Kategorie hatten, betrug 77,4% (41/53 Patienten); die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 1 Kategorie 6 Tage. Der Anteil an genesenen Patienten betrug bis Tag 10 62,3% (33/53 Patienten); die mediane Zeit bis zur Genesung 7 Tage.

Zu Baseline betrug der PEWS-Gesamtscore für die Gesamtpopulation 0 für 22,6% (12/53 Patienten); 1, 2 oder 3 für 37,7% (20/53 Patienten); 4, 5 oder 6 für 24,5% (13/53 Patienten) und 7, 8 oder 9 für 15,1% (8/53 Patienten). Bis Tag 10 hatten 37,7% (20/53 Patienten) eine Abnahme des PEWS-Gesamtscores um 1, 2 oder 3 Punkte, 15,1% (8/53 Patienten) hatten eine Abnahme um 4, 5 oder 6 Punkte und 5,7% (3/53 Patienten) hatten eine Abnahme um 7, 8 oder 9 Punkte. Bis Tag 10 wurde bei 32,1% (17/53 Patienten) keine Verbesserung gemeldet; Erhöhungen des PEWS-Gesamtscores wurden für 7,6% (4/53 Patienten) berichtet.

Bis Tag 10 wurden 60,4% (32/53) aller Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen; die mediane Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus betrug 8 Tage. Bis Tag 30 wurden 83% aller Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen. Von den Patienten, die bis Tag 30 nicht lebend entlassen wurden, befanden sich noch sieben im Krankenhaus (jeweils 2 in den Kohorten 1 und 2; 3 in Kohorte 4) und zwei Patienten sind verstorben (jeweils 1 in den Kohorten 1 und 8).

Drei (5,7%) Patienten benötigten invasive mechanische Beatmung; im Median wurde diese für 3 Tage eingesetzt. Insgesamt 14 (26,4%) Patienten erhielten im Median 4 Tage lang eine High-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Flow und 15 (28,3%) Patienten benötigten im Median 2 Tage lang eine Low-Flow Sauerstofftherapie.

In der Population trat bei 71,7% der Patienten mindestens ein UE auf. Dabei wurden 20,8% der UE als schwerwiegend und 28,3% als schwer (Grad ≥ 3) eingestuft. Zwei Patienten (3,8%) brachen die Studie aufgrund von UE ab. Es gab drei Todesfälle (5,7%), alle bei Patienten mit komplexer medizinischer Vorgeschichte.

Studie GS9012

Des Weiteren wurde die pivotale, verblindete RCT GS9012 herangezogen. Es wurden Patienten mit COVID-19 eingeschlossen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Progressionsrisiko für COVID-19 aufwiesen. Die Patienten wurden ambulant behandelt, Patienten im Verum-Arm erhielten RDV gemäß aktueller Fachinformation, Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo.

In der Studie GS9012 verstarb bis Tag 28 keiner der insgesamt acht pädiatrischen Patienten, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm.

Bis Studienende wurde kein pädiatrischer Patient aufgrund von COVID-19 hospitalisiert oder intensivmedizinisch behandelt, benötigte zusätzlichen Sauerstoff oder wurde mechanisch beatmet.

In der Population der pädiatrischen Patienten der Studie 9012 trat bei einem Patienten im Placebo-Arm ein mildes, nicht-schwerwiegendes UE auf (PT Fatigue), es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 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>Pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren 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>	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 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)

Für die pädiatrische Population gibt es derzeit keine spezifischen Therapieempfehlungen und nur wenige zugelassene Therapieoptionen, die Behandlung orientiert sich in erster Linie an Evidenz und Erfahrungen von Erwachsenen. Die im Folgenden genannten zugelassenen Empfehlungen basieren auf der gemeinsamen Stellungnahme der führenden Fachgesellschaften zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 vom Februar 2022:

- Für Patienten ≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg, die keine Sauerstoffzufuhr benötigen und ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, ist Casirivimab/Imdevimab sowie Sotrovimab zugelassen, dabei ist Sotrovimab der derzeit einzig verfügbare mAK,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der teilweise gegen die derzeit dominierende Omikron-Variante wirkt. Der Einsatz dieser mAK bei Kindern und Jugendlichen soll als Einzelfallentscheidung nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Substanzauswahl ist von der aktuellen epidemiologischen Situation abhängig, sofern keine Sequenzierung oder Mutationsanalyse vorliegen.

- Dexamethason ist zugelassen für Patienten ≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg, die eine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen. Wie bei Erwachsenen ist auch bei pädiatrischen Patienten keine generelle Kortikosteroid-Gabe empfohlen.
- Bis zu der hier relevanten pädiatrischen Zulassungserweiterung wurde RDV bei Jugendlichen ≥ 12 Jahren und ≥ 40 kg mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, angewendet und empfohlen. Darüber hinaus kann gemäß Empfehlung auch eine Anwendung bei Kindern < 12 Jahren bzw. < 40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs die möglichst frühzeitige Therapie mit RDV über 5 Tage (ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden mAK zur Verfügung stehen. Dabei bescheinigen die Autoren der Empfehlung RDV ein gutes Sicherheitsprofil bei Kindern.

Vor diesem Hintergrund ist RDV eine hochrelevante neue Therapieoption der bis dato begrenzten Behandlungsmöglichkeiten bei pädiatrischen Patienten, dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Varianten-unabhängigen antiviralen Aktivität.

Die Studie GS5823 untersuchte pädiatrische Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). Die Placebo-kontrollierte RCT GS9012 untersuchte pädiatrische Patienten (< 18 Jahre und ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

In den beiden hier relevanten Anwendungsgebieten wurde in den bisherigen Verfahren zu RDV sowohl für Erwachsene mit COVID-19 mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf als auch für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, vom G-BA im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben. In den Therapieempfehlungen der Fachgruppe COVRIIN am RKI wird RDV als Virostatikum der ersten Wahl genannt. Die STAKOB empfiehlt RDV in der Frühphase von COVID-19 bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die noch keine Sauerstoffsupplementation benötigen, und bei Patienten mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf (jeweils maximal bis zu 7 Tage nach Symptombeginn). Auch in den Empfehlungen für Kinder mit COVID-19 wird RDV bereits entsprechend empfohlen, darüber hinaus kann auch eine Anwendung bei Kindern < 12 Jahren bzw. < 40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs (über 5 Tage/ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mAK zur Verfügung stehen. Dabei bescheinigen die Autoren der Empfehlung RDV ein gutes Sicherheitsprofil bei Kindern, das durch Publikationen zum Einsatz von RDV bei Kindern gestützt wird.

In den vorliegenden Anwendungsgebieten ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende identische virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf die Population der Jugendlichen und Kinder auszugehen. Dies gilt auch basierend auf den Feststellungen der EMA, welche die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer darstellen. Bereits im ersten Zulassungsverfahren zu RDV hat die EMA im Hinblick auf Jugendliche Folgendes vermerkt:

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.

Unabhängig davon, dass der Verlauf von COVID-19 bei den meisten Kindern und Jugendlichen mild ist, kann es auch in dieser Population zu schweren Verläufen kommen, dann ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wie bei Erwachsenen zu erwarten. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Altersunterschied hinsichtlich der antiviralen Aktivität und klinischen Wirksamkeit von RDV keine Rolle spielt. Auch hinsichtlich der Sicherheit bestehen keine Bedenken für einen Einsatz von RDV bei pädiatrischen Patienten, nicht zuletzt aufgrund der adäquaten, körperrgewichtsangepassten Dosierung. Mit RDV steht eine nicht nur gut wirksame, sondern auch eine insgesamt gut verträgliche, Varianten-unabhängig antiviral wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

Vor diesem Hintergrund kann der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen von RDV für Erwachsene auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse auf die gesamte pädiatrische Zulassungspopulation in den beiden hier relevanten Anwendungsgebieten übertragen werden. Es kann somit ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden, der aufgrund der nicht-vergleichenden Evidenz als **nicht quantifizierbar** eingestuft wird.

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 pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), und pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), 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 (≥ 12 Jahren, Körpergewicht ≥ 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht invasive Beatmung zu Therapiebeginn), und für Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, zugelassen.

Durch die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche kann RDV bereits in einer früheren Phase der Erkrankung als Therapieoption eingesetzt werden und das Fortschreiten von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

COVID-19 effektiv verhindern, dies sowohl bei pädiatrischen Patienten mit und ohne Sauerstoffbedarf. Die antivirale Aktivität von RDV hingegen ist auch gegenüber der Omikron-Variante und deren Sublinien sowie in Anbetracht des Wirkmechanismus perspektivisch auch gegenüber weiteren Varianten nicht verringert. Für Kinder <12 Jahren gibt es derzeit keine zugelassene Therapie für COVID-19. Die Zulassungserweiterung von RDV deckt einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine deutliche Verbesserung der noch immer deutlich limitierten, respektive für Kinder <12 Jahren nicht vorhandenen therapeutischen Optionen für die hier relevanten Patientenpopulationen 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	Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis <40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Nicht berechenbar
	Pädiatrische Patienten (im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Nicht berechenbar
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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	Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Nicht quantifizierbar	Nicht berechenbar
	Pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Nicht quantifizierbar	Nicht berechenbar
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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 zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	410,55 €-4.516,05 €
	Pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	1.642,20 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019		

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 zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zVT)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Patientenindividuell unterschiedlich
	Pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln		Pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	
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.

Tabelle 1-12: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

	Als intravenöse Infusion verabreicht		
	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von ≥40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von ≥4 Wochen (mit einem Körpergewicht von ≥3 kg, aber <40 kg)
Tag 1 (Einmalige Startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Ab Tag 2 (einmal täglich)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von ≥40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von ≥4 Wochen (mit einem Körpergewicht von ≥3 kg, aber <40 kg)
Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage.
Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Nicht zutreffend.
COVID-19=Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019			

Die PK von RDV wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. RDV sollte bei Patienten mit einer eGFR <30 mL/min nicht angewendet werden. Die PK 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 einem Alter von 4 Wochen und einem Körpergewicht von <3 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 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.

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.